

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11)特許出願公表番号

特表平7-508723

第3部門第2区分

(43)公表日 平成7年(1995)9月28日

(51) Int.Cl. <sup>a</sup>	識別記号	序内整理番号	F I
C 07 D 273/00		9283-4C	
A 61 K 31/395	ADX	9454-4C	
C 07 C 229/22		7537-4H	
229/34		7537-4H	
231/02			

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-501102
(36) (22)出願日	平成5年(1993)6月7日
(85)翻訳文提出日	平成6年(1994)12月6日
(86)国際出願番号	PCT/EP93/01436
(87)国際公開番号	WO93/25543
(87)国際公開日	平成5年(1993)12月23日
(31)優先権主張番号	P 4219157.2
(32)優先日	1992年6月11日
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)
(31)優先権主張番号	P 4317458.2
(32)優先日	1993年5月26日
(33)優先権主張国	ドイツ (DE)

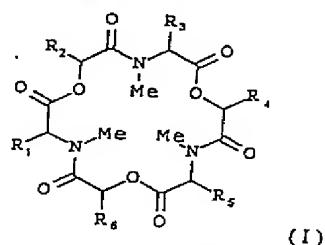
(71)出願人	バイエル・アクチエンゲゼルシャフト ドイツ連邦共和国デ-51368レーフエルク ーゼン (番地なし)
(72)発明者	ボンゼ, ゲルハルト ドイツ連邦共和国5000ケルン80・ゲルステ ンカンブ1
(72)発明者	ロンダースハウゼン, ミヒヤエル ドイツ連邦共和国4006エルクラート2・ガ リライシュトラーゼ11
(72)発明者	ビショフ, エルビン ドイツ連邦共和国5600ブツベルタール1・ バールケシュトラーゼ73
(74)代理人	弁理士 小田島 平吉

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 内寄生性生物を駆除するための18の環原子を有する環状デプシペプチドの利用、18の環原子を有する新規環状デプシペプチド、ならびにそれらの製造のための方法

(57)【要約】

本発明は、一般式 (I)



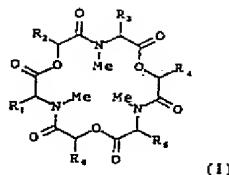
(I)

[式中、R'からR<sup>6</sup>までは、説明文において与えられる意味を有する]の18の環原子を有する環状デプシペプチドならびにそれらの光学異性体およびラセミ体の内寄生性生物を駆除するための医薬および獣医学的医療薬における利用、ならびにそれらの製造法、ならびに18の環原子を有する新規の環状デプシペプチドに関する。

特表平7-508723 (2)

請求の範囲

1. 一般式 (1)



(1)

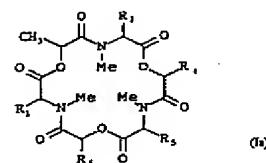
[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル(これは場合一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているア

リールアルキル(挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)であり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)である】

2. 一般式 (1a)



(1a)

[式中、

R<sup>1</sup>は、2つから8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル(これは場合一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることができる)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表し、

R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表す】

の18の環原子を有する環状デブペチド、ならびにそれらの光学的異性体およびラセミ体の、内寄生性生物を駆除するための医療薬、および獸医学的医療薬における利用。

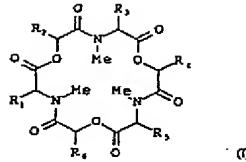
は二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換される能够である)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニルアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表し、

R<sup>4</sup>およびR<sup>5</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表す】

の18の環原子を有する環状デブペチド、ならびにそれらの光学的異性体およびラセミ体。

3. 一般式 (1)

特表平7-508723 (3)

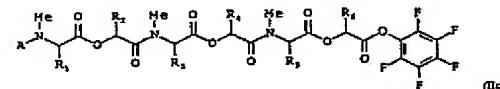


【式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分歧しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル（挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）を表す】

1.8の環原子を有する環状ジペプチドの製造のための方法であって、

a) 一般式 (I I c)



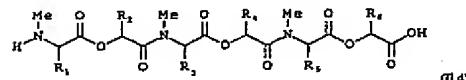
【式中、

Aは、ベンジルもしくはベンジルオキシカルボニルの上な活性エステル保護基に附して選択的に脱離を行うことができるアミノ保護基を表し、そして

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、先に記載の意味を有する】

のカルボキシ活性化階段へキサデブシペプチドを、水素化触媒の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において環化させるか、あるいは

b) 一般式 (I I d)

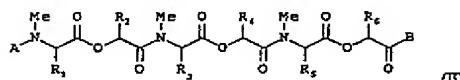


【式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

の開鎖ヘキサデブシペプチドを、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において環化させることを特徴とする、上記方法。

4. 一般式 (III)



【式中、

Aは、水素、もしくはベンジル、あるいは式-CO-R<sup>7</sup>

(式中、

R<sup>7</sup>は、アルキル基内に最高6つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分歧しているアルコキシ、アルケノオキシ、もしくはアリールアルコキシを表す】

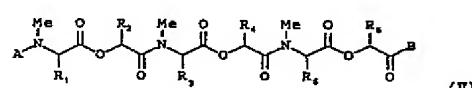
の基を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有し、

Bは、ヒドロキシル、ハロゲン、あるいはカルボキシ基を保護しそして同時に活性化させるために作用する活性エステル保護基を表す】

の開鎖ヘキサデブシペプチド。

5. 一般式 (III)

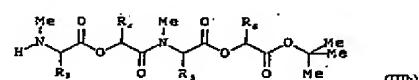


【式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】

の開鎖ヘキサデブシペプチドの製造のための方法であって、

a) 一般式 (III b)

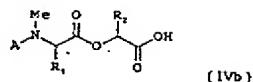


【式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、先に記載の意味を有する】

のテトラデブシペプチドを第一反応段階において、一般式 (IV b)

特表平7-508723 (4)

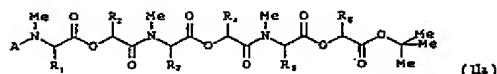


【式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する】

のジデブシペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、その後第二反応段階において、得られる一般式(IIda)



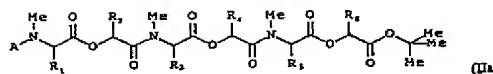
【式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

のヘキサデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そしてプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、そしてその後カルボキシリ基を、活性化のためにハロゲン化させるとか、もしくは活性エステル保護基へと転化させること、あるいは

b) 一般式(IIda)



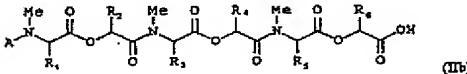
【式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

の開鎖ヘキサデブシペプチドを第一反応段階において、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、

その後第二反応段階において、得られる一般式(IIdb)



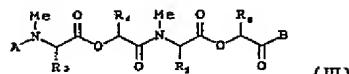
【式中、

Aは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

の開鎖ヘキサデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供することを特徴とする、上記方法。

6. 一般式(III)

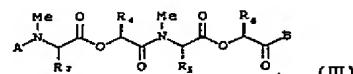


【式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】のテトラデブシペプチド。

7. 一般式(III)

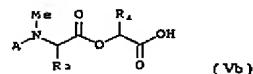


【式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】のテトラデブシペプチドの製造のための方法であって、

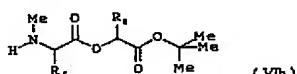
Bが第三級アミンを表す場合において、一般式(Vb)



【式中、

A、R<sup>3</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

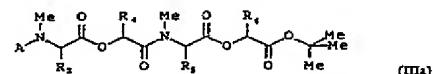
のデブシペプチドを、第一反応段階において、一般式(VIb)



【式中、

R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

のジデブシペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、その後第二反応段階において、得られる一般式(IIda)

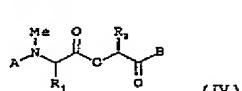


【式中、

A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

のテトラデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切な触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供することを特徴とする、上記方法。

8. 一般式(IV)

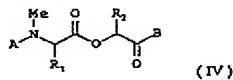


特表平7-508723 (5)

[式中、

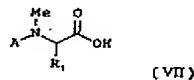
AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、  
R'およびR''は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】  
のジデブシペプチド。

9. 一般式 (IV)



[式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、  
R'およびR''は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】  
のジデブシペプチドの製造のための方法であって、  
Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式 (VII)



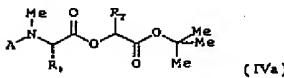
[式中、

AおよびR'は、先に記載の意味を有する】  
のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式 (VIII)

$M^+X^-$  (VIII)

[式中、

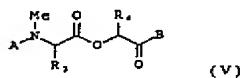
Mは、一価のアルカリ金属陽イオンを表し、



[式中、

A、R'、およびR''は、先に記載の意味を有する】  
のジデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供することを特徴とする、  
上記方法。

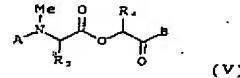
10. 一般式 (V)



[式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、  
R'およびR''は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】  
のジデブシペプチド。

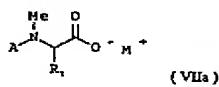
11. 一般式 (VI)



Xは、ハロゲン化物もしくは炭酸アニオンを表す】

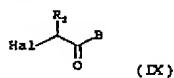
のアルカリ金属塩と反応させ、

その後第二反応段階において、得られる式 (VIIa)



[式中、

AおよびR'は、先に記載の意味を有し、  
Mは、塩のような様式において結合している金属カチオン等価物を表す】  
のアルカリ金属塩を、一般式 (IX)

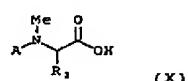


[式中、

R'およびBは、先に記載の意味を有し、そして  
Ha-は、ハロゲンを表す】  
の2-ハログノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、  
そしてその後第三反応段階において、Bが第三級アーピトキシを表す場合においては、  
得られる一般式 (VIIa)

[式中、

AおよびR'は、先に記載の意味を有し、  
R''およびR'''は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】  
のジデブシペプチドの製造のための方法であって、  
Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式 (X)



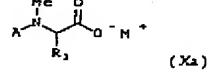
[式中、

AおよびR'''は、先に記載の意味を有する】  
のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式 (VIII)

$M^+X^-$  (VIII)

[式中、

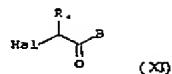
MおよびXは、請求の範囲9において与えられる意味を有する】  
のアルカリ金属塩と反応させ、  
その後第二反応段階において、得られる式 (Xa)



[式中、

A、R'''、およびMは、請求の範囲9において与えられる意味を有する】  
のアルカリ金属塩を、アルキル化剤としての一般式 (XI)

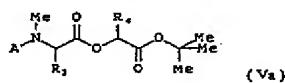
特表平7-508723 (6)



[式中、

B、R<sup>1</sup>、およびH<sub>a</sub>は、請求の範囲9において与えられる意味を有する】

の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、その後第三反応段階において、Bが第三級アーボトキシを表す場合において、得られる一般式(Va)



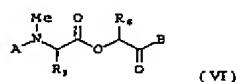
[式中、

A、R<sup>2</sup>、およびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する】

のジデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン酸の存在下において、C-末端加水分解に供することを特徴とする。

上記方法。

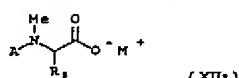
1.2. 一般式(VI)



MおよびXは、請求の範囲9において与えられる意味を有する】

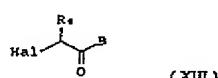
のアルカリ金属塩と反応させ、

その後第二反応段階において、得られる式(XIIIa)



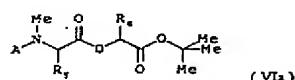
[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびMは、請求の範囲9において与えられる意味を有する】のアルカリ金属塩を、適切なアルキル化剤としての一般式(XIII)



[式中、

B、R<sup>1</sup>、およびH<sub>a</sub>は、先に記載の意味を有する】の2-ハロゲノカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、そしてその後第三反応段階において、Bが第三級アーボトキシを表す場合には、得られる一般式(VIa)



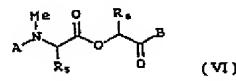
[式中、

【式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】のジデシペプチド。

1.3. 一般式(VII)

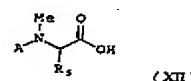


[式中、

AおよびBは、請求の範囲4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、請求の範囲3において与えられる意味を有する】のジデシペプチド、

ならびに可能なそれらの立体異性体の製造のための方法であって、Bが水素を表す場合、一般式(XII)



[式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有する】

のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式(VII)



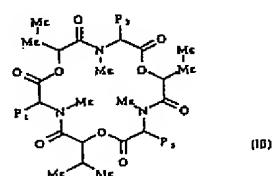
[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する】

のジデシペプチドを、触媒の存在下において、そして希釈剤の存在下において、N-末端脱保護反応に供することを特徴とする、

上記方法。

1.4. 式(Ib)



[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、以下に示す表において与えられる意味を有する】

のエンニアチンの請求の範囲1に記載の使用。

エンニアチン	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
エンニアチン A	-CH(Me)CH <sub>2</sub> Me	-CH(Me)CH <sub>2</sub> Me	-CH(Me)CH <sub>2</sub> Me
エンニアチン A <sub>1</sub>	-CH(Me) <sub>2</sub>	-CH(Me) <sub>2</sub>	-CH(Me)CH <sub>2</sub> Me
エンニアチン B	-CH(Me) <sub>2</sub>	-CH(Me) <sub>2</sub>	-CH(Me) <sub>2</sub>
エンニアチン B <sub>1</sub>	-CH(Me)CH <sub>2</sub> Me	-CH(Me)CH <sub>2</sub> Me	-CH(Me) <sub>2</sub>
エンニアチン C	-CH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH(Me) <sub>2</sub>

1.5. 請求の範囲1に記載の式(I)の、1-8の環原子を有する少な

くとも一つの環状デブシペプチドを含むことを特徴とする、内寄生性生物防除剤組成物。

16. 請求の範囲1に記載の式(1)の、18の環原子を有する少なくとも一つの環状デブシペプチドを增量剤および/または界面活性剤と混合させることを特徴とする、内寄生性生物防除剤の調製のための方法。

17. 内寄生性生物防除剤の調製のための、請求の範囲1に記載の式(1)の18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用。

内寄生性生物を駆除するための18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用、18の環原子を有する新規環状デブシペプチド、ならびにそれらの製造のための方法

本発明は、内寄生性生物を駆除するための18の環原子を有する環状デブシペプチドの利用、18の環原子を有する新規の環状デブシペプチド、ならびにそれらの製造のための方法に関する。

18の環原子を有する特定の環状デブシペプチド（エンニアチン（enniatins））、ならびにそれらの製造法が既に知られている（例えば、Hirosaki Tomoda et al., J. Antibiotics 45 (1992) pp. 1207-1215 [エンニアチン A, A<sub>1</sub>, B, B<sub>1</sub>, D, E, およびF]、P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 46 (1963) pp. 1715-1720、P. Quitt et al., Helv. Chimica Acta 47 (1964) pp. 166-173 [エンニアチン A] を参照せよ）。

しかしながら内寄生性生物に対するこれらの化合物の利用については今のところはまだ何も開示されていない（Merck Index, 10th Edition, p. 517、No. 3543、を参照せよ）。

本発明は以下に記載する主題に関する。

### 1. 一般式(1)

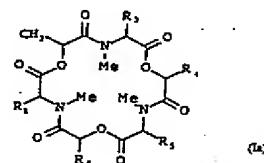
[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分枝しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル（これは場合によって、一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニル基、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキル基により置換されることができる）、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル（挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）であり、

R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は各々独立に、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分枝しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、場合によって置換されているアリールもしくは

アリールアルキル（挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである）である】の18の環原子を有する環状デブシペプチド、ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体の、内寄生性生物を駆除するための医薬および獸医学的医療薬における利用。

### 2. 一般式(1a)



[式中、

R<sup>1</sup>は、2つから8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分枝しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル（これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることがある）、あるいはアルコキ

特表平7-508723 (8)

シカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)アミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル(挙げることができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表し、

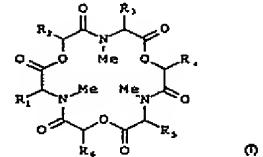
R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分歧しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、グアニジノアルキル(これは場合によって一つもしくは二つのベンジルオキシカルボニルラジカル、あるいは一つ、二つ、三つ、もしくは四つのアルキルラジカルにより置換されることがある)、あるいはアルコキシカルボニルアミノアルキル、9-フルオレニルメトキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分歧しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、

カルボニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールもしくはアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表す】

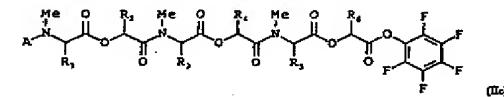
の18の環原子を有する環状ジブチペプチド、ならびにそれらの光学的異性体およびラセミ体。

3. 一般式(I)



[式中、

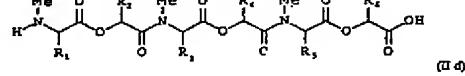
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は各々独立して、最高8つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分歧しているアルキル、ヒドロキシアルキル、アルカノイルオキシアルキル、アルコキシアルキル、アリールオキシアルキル、メルカブトアルキル、アルキルチオアルキル、アルキルスルフィニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、カルボキシアルキル、アルコキカルボニルアルキル、アリールアルコキシカルボニルアルキル、カルバモイルアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシカルボニルアミノアルキル、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキルおよび場合によって置換されているアリールアルキル(挙げができる置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル、もしくはアルコキシである)を表し、



[式中、

Aは、ベンジルもしくはベンジルオキシカルボニルのような活性エステル保護基に関して選択的に脱離を行うことができるアミノ保護基を表し、そして  
R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のカルボキシ活性化開鎖ヘキサデシペプチドを、水素化触媒の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において環化させるか、あるいは

b) 一般式(IId)

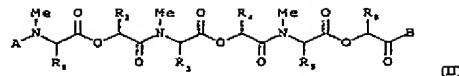


[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】  
の開鎖ヘキサデシペプチドを、カッピング試薬の存在下において、塩基性反応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において環化させることを特徴とする、上記方法。

4. 一般式(IId)

特表平7-508723 (9)



[式中、

Aは、水素もしくはベンジル、

あるいは式-CO-R<sup>1</sup>

(式中、

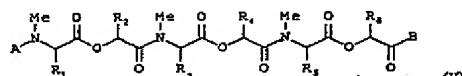
R<sup>1</sup>は、アルキル部分に最高6つまでの炭素原子を有する直鎖状のもしくは分岐しているアルコキシ、アルケンオキシもしくはアリールアルコキシ、例えば第三級アートキカルボニル(Boc)、ベンジルオキシカルボニル(Z)、エトキシカルボニル(EtOC)、アリルオキシカルボニル(AILOC)、フルオレニル-9-メトキシカルボニル(Fmoc)、もしくはメトキシカルボニル(MeOC)であり

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、およびR<sup>5</sup>は、項目2において与えられる意味を有し、

Bは、ヒドロキシル、ハロゲン、あるいはベンクフルオロフェニキシのような、カルボキシ基を保護しそして同時に活性化させるために作用する活性エステル保護基を表す】

の開鎖ヘキサデブシペプチド。

### 5. 一般式 (III)



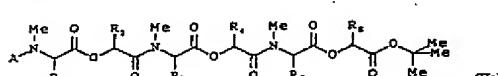
[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

のヘキサデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そしてプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、そしてその後カルボキシル基を、活性化のためハロゲン化せらるか、もしくは例えばベンクフルオロフェニルエステル基である活性エステル保護基へと転化させること、あるいは

b) 例えば方法5aに従って取得することができる一般式 (IIIa)



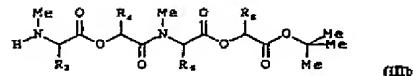
[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

の開鎖ヘキサデブシペプチドを第一反応段階において、希釈剤の存在下において、そして適切である場合にはプロトン性の酸の存在下においてC-末端加水分解に供し、

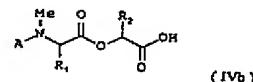
その後第二反応段階において、得られる一般式 (IIIb)



[式中、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

のテトラデブシペプチドを第一反応段階において、一般式 (IVb)

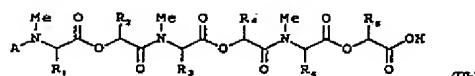


[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する】

のジテブシペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性助起剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、その後第二反応段階において、得られる一般式 (IIIa)



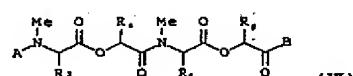
[式中、

Aは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】

の開鎖ヘキサデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして触媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供することを特徴とする、上記方法。

### 6. 一般式 (III)



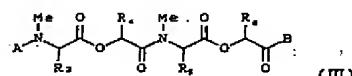
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、

R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】

のテトラデブシペプチド。

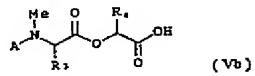
### 7. 一般式 (III)



特表平7-508723 (10)

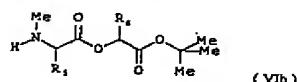
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、  
R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のテトラデブシペプチドの製造のための方法であって、  
Bが第三級一ブトキシを表す場合において、一般式(Vb)



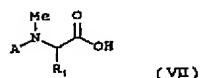
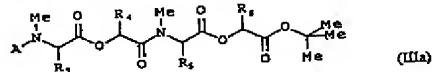
[式中、

A、R<sup>3</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のデブシペプチドを第一反応段階において、一般式(VIb)



[式中、

R<sup>3</sup>およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のジデブシペプチドと、カップリング試薬の存在下において、塩基性反  
応助剤の存在下において、そして希釈剤の存在下において反応させ、  
その後第二反応段階において、得られる一般式(IIIa)



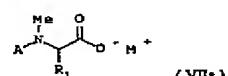
[式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式(VIII)



[式中、

Mは、一価のアルカリ金属陽イオンを表し、好ましくはリチウム、ナト  
リウム、カリウム、もしくはセシウム、特にセシウムを表し、そして  
Xは、ハロゲン化物もしくは炭酸アニオンであり、好ましくは炭酸アニ  
オンを表す】  
のアルカリ金属塩と反応させ、  
その後第二反応段階において、得られる式(VIIIa)



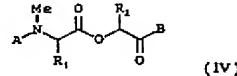
[式中、

AおよびR<sup>1</sup>は、先に記載の意味を有し、  
Mは、塩のような様式において結合している金属カチオン等価物を表す】  
のアルカリ金属塩を、アルキル化剤としての一般式(IX)

[式中、

A、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のテトラデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切な触  
媒の存在下においてN-末端脱保護反応に供すること特徴とする。  
上記方法。

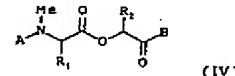
8. 一般式(IV)



[式中、

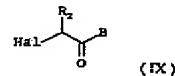
AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、そして  
R<sup>1</sup>およびR<sup>6</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のジデブシペプチド。

9. 一般式(IV)



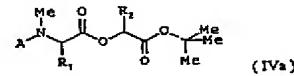
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、  
R<sup>1</sup>およびR<sup>6</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のジデブシペプチドの製造のための方法であって、  
Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式(VII)



[式中、

R<sup>3</sup>およびBは、先に記載の意味を有し、そして  
Hal<sup>-</sup>は、ハロゲン、好ましくは塩素、臭素、もしくはヨウ素、特に臭  
素、もしくは塩素を表す】  
の2-ハロゲンカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、  
そしてその後第三反応段階において、Bが第三級一ブトキシを表す場合  
においては、  
得られる一般式(IVa)

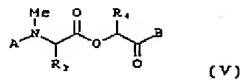


[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>6</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のジデブシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場  
合にはプロトン酸の存在下においてC-末端加水分解に供することを特  
徴とする。  
上記方法。

10. 一般式(V)

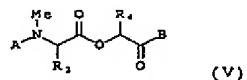
特表平7-508723 (11)



[式中、

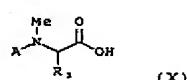
AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、  
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のジデシペプチド。

1 1. 一般式 (V)



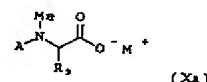
[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、  
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のジデシペプチドの製造のための方法であって、  
Bがヒドロキシルを表す場合において、一般式 (X)



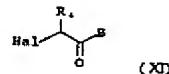
[式中、

AおよびR<sup>3</sup>は、先に記載の意味を有する】



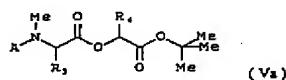
[式中、

A、R<sup>3</sup>、およびMは、項目9において与えられる意味を有する】  
のアルカリ金属塩を、アルキル化剤としての一般式 (X)



[式中、

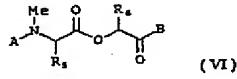
B、R<sup>3</sup>、およびH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>は、項目9において与えられる意味を有する】  
の2-ハロゲンカルボン酸誘導体と、希釈剤の存在下において反応させ、  
その後第三反応段階において、Bが第三級アブトキシを表す場合におい  
て、得られる一般式 (V a)



[式中、

A、R<sup>3</sup>、およびR<sup>4</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のジデシペプチドを、希釈剤の存在下において、そして適切である場  
合にはプロトン酸の存在下において、C-末端加水分解に供することを  
特徴とする、  
上記方法。

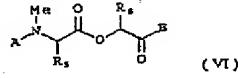
1 2. 一般式 (VI)



[式中、

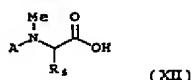
AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、  
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のジデシペプチド。

1 3. 一般式 (VII)



[式中、

AおよびBは、項目4において与えられる意味を有し、  
R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>は、項目2において与えられる意味を有する】  
のジデシペプチド、  
ならびに可能なそれらの立体異性体の製造のための方法であって、  
Bが水素を表す場合、一般式 (VIII)



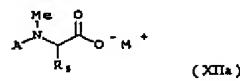
[式中、

AおよびR<sup>3</sup>は、先に記載の意味を有する】  
のN-メチルアミノ酸を第一反応段階において、式 (VIII)



[式中、

MおよびXは、項目9において与えられる意味を有する】  
のアルカリ金属塩と反応させ、  
その後第二反応段階において、得られる式 (VII a)

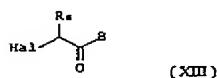


[式中、

A、R<sup>3</sup>、およびMは、項目9において与えられる意味を有する】

特表平7-508723 (12)

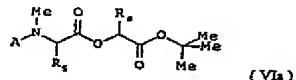
のアルカリ金属塩を、適切なアルキル化剤としての一般式 (XIII)



[式中、

B、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する】

の2-ハロゲノカルボン酸と、希釈剤の存在下において反応させ、そしてその後第三反応段階において、Bが第三級-ブトキシを有す場合には、得られる一般式 (VIIa)



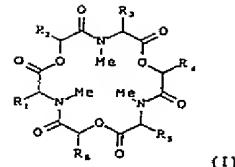
[式中、

A、R<sup>1</sup>、およびR<sup>2</sup>は、先に記載の意味を有する】

のジテオペプチドを、触媒の存在下において、そして希釈剤の存在下において、N-末端脱保護反応に供することを特徴とする、上記方法。

一般式 (I) の化合物は内寄生性生物の駆除に、特に獣医学的医療薬の分野において確立して適している。

式 (I) は、本発明に従う18の環原子を有する環状デオキセペチド (エンニアチン) の一般的定義を提供する。



式 (I) の好ましい化合物は、

式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐しているC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、第三級-ブチル、ベンチル、イソベンチル、第二級-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、第三級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメトキシメチル、1-メトキシエチル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、メルカブト-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメルカブトメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルチオエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルスルフィニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル

-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルスルホニルエチル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アリールアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にアミノプロピル、アミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルチオアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルアミノプロピル、メチルアミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-ジアルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、グアニド-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にグアニドプロピル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特に第三級-ブトキシカルボニルアミノブチル、9-フルオレンilメトキシカルボニル (Fmoc) アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特に9-フルオレンilメトキシカルボニル (Fmoc) アミノプロピル、9-フルオレンilメトキシカルボニル (Fmoc) アミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルケニル、特にビニル、アリル、ブテニル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-シグロアルキル、特にシクロヘンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-シクロアルキル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にシクロヘンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、フェニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にフェニルメチル（これは、ハログン、特にフッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素、ヒドロキシルを含んでなる群からのラジカルにより隨意に置換されることができる）、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ、特にメトキシ、もしくはエトキシ、

ならびにC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルであり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は、各々独立して直鎖状のもしくは分岐しているC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級-ブチル、第三級-ブチル、ベンチル、イソベンチル、第二級-ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級-ヘキシル、ヘプチル、イソヘプチル、第二級-ヘプチル、第三級-ヘプチル、オクチル、イソオクチル、第二級-オクチル、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルカノイルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメトキシメチル、1-メトキシエチル、アリール-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルオキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、メルカブト-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメルカブトメチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルチオ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルチオエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルスルフィニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルスルフィニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルスルホニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルスルホニルエチル、カルボキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アリールアルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、カルバモイル-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、アミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にアミノプロピル、アミノブチル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキルチオアミノ-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-アルキル、特にメチルチオエチル、

特表平7-508723 (13)

特にメチルアミノプロピル、メチルアミノブチル、 $C_1-C_4$ -ジアルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、ブテニル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル、特にシクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、ハロゲン、特にフッ素、塩素、臭素、もしくはヨウ素、ヒドロキシルを含んでなる群からのラジカルにより隨意に置換されることが可能）、 $C_1-C_4$ -アルコキシ、特にメトキシ、もしくはエトキシ、あるいは $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチルである化合物、

ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体である。

式(I)の特に好ましい化合物は、

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級一ブチル、ベンチル、イソベンチル、第二級一ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級一ヘキシル、ヘブチル、イソヘブチル、第二級一ヘブチル、オクチル、イソオクチル、第二級一オクチル、ヒドロキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルカノイルオキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にアセトキシメチル、1-アセトキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にメトキシメチル、1-メトキシエチル、アリール- $C_1-C_4$ -アルキルオキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特

にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特に第三級一ブトキシカルボニルアミノプロピル、第三級一ブトキシカルボニルアミノブチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル、特にシクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、先に記載のものの中の一つもしくは複数の、同一なもしくは異なる置換基で隨意に置換されることが可能）であり、

$R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級一ブチル、第三級一ブチル、ベンチル、イソベンチル、第二級一ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級一ヘキシル、ヘブチル、イソヘブチル、第二級一ヘブチル、第三級一ヘブチル、オクチル、イソオクチル、第二級一オクチル、ヒドロキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にヒドロキシメチル、アリール- $C_1-C_4$ -アルコキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にベンジルオキシメチル、1-ベンジルオキシエチル、カルボキシ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にカルボキシメチル、カルボキシエチル、 $C_1-C_4$ -アルコキシカルボニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にメトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルエチル、 $C_1-C_4$ -アリールアルコキシカルボニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にベンジルオキシカルボニルメチル、 $C_1-C_4$ -アルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチルアミノプロピル、メチルアミノブチ

ル、 $C_1-C_4$ -ジアルキルアミノ- $C_1-C_4$ -アルキル、特にジメチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、ブテニル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル、特にシクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロベンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘブチルメチル、フェニル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、先に記載のものの中の一つもしくは複数の、同一なもしくは異なる置換基で隨意に置換されることが可能）である化合物、

ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体である。

式(I)の非常に特別に好ましい化合物は、

式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級一ブチル、ベンチル、イソベンチル、第二級一ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級一ヘキシル、ヘブチル、イソヘブチル、第二級一ヘブチル、オクチル、イソオクチル、第二級一オクチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にアリル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロヘキシルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチルであり、

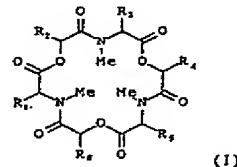
$R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^5$ が、各々独立して直鎖状のもしくは分岐している $C_1-C_4$ -アルキル、特にメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第二級一ブチル、ベンチル、イソベンチル、第二級一ベンチル、ヘキシル、イソヘキシル、第二級一ヘキシル、ヘブチル、

イソヘブチル、第二級一ヘブチル、オクチル、イソオクチル、第二級一オクチル、 $C_2-C_4$ -アルケニル、特にビニル、アリル、 $C_2-C_4$ -シクロアルキル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にシクロヘキシルメチル、フェニル- $C_1-C_4$ -アルキル、特にフェニルメチル（これは、先に記載のものの中の一つもしくは複数の、同一なもしくは異なる置換基で隨意に置換されることが可能）である化合物、

ならびにそれらの光学異性体およびラセミ体である。

光学的に活性な立体異性体形態もしくはラセミ混合物の形態において存在することができる一般式(I)の化合物のすべてを本発明の意味において使用することができる。しかしながら一般式(I)の化合物の光学的に活性な立体異性体形態を本発明に従って使用することが好ましい。

一般式(I)



式中、

ラジカル $R^1$ から $R^5$ までが、以下に示す意味を有する】  
の以下に示す化合物を個々に挙げてある。

特表平7-508723 (14)

Me = メチル Phe = フェニル

一般式 (I a) の新規の化合物の中で好みしいおよび特に好みしいものは、置換基が好みしいものとして先に与えられる定義を有する化合物である。

一般式(1)の化合物の幾つかのものは、既に知られているか(单離によるものは例えば、R. Zocher et al., J. Antibiotics 45(1992) pp. 1273-1277

[エンニアチン A、B、およびC]、Hirochi Tomoda et al., J. Antimicrob. Chemother. 45(1992) pp. 1270-1215

[エンニアチン A、A'、B、B'、D、E、およびF]を参照し、合成によるものは例えば、P. Quitt et al.. *Helv. Chimica Acta* 46(1963) pp. 1715-1720; P. Quitt et al.. *Helv. Chimica Acta* 47(1964) p. 166-173

[エンニアテン A] , Pl. A. Plattner et al., *Helv. Chimica Acta* 46(1963) pp. 927-935

[ニンニアテン B]、Yu. A. Ovchinnikov et al. Tetrahedron Lett. 2(1971) pp. 159-162; R. T. Roeske et al. Biochem. Biophys. Res. Commun. 57(1974) pp. 554-561

[ボベリシン (beauvericin)] , Yu. A. Ovchinnikov et al. Zb. Obshch. Khim. 42(10)(1972) pp. 2320-2334; ref. C.A. 78, 58 77K)

を参照せよ）、あるいはこれらの刊行物において記載されている方法に

より取得することができる。  
驚くべきことに本発明に従う式(1)の化合物も、大環状ペプチドアカルカロイド(例えば、*Synthesis* (1991) pp. 294-300

[ジデムニン (dideimin) A、B、およびC]、Angew. Chem. 96(1984) pp. 723-724

[ドラステチン (dolastatin 3)]、Angew. Chem. 102(1990) pp. 552-563

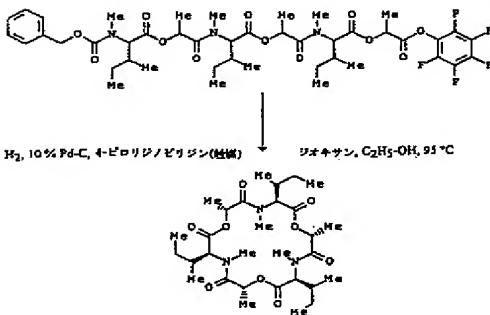
[フェネスチン (fenestin) A], Angew. Chem. 97(1985)  
pp. 606-607

[ウリシクラミド (ulicyclamide] , J. Org. Chem. 47(1982) pp. 3261-3264)における H. Schmidt et al.

を参照せよ) のための U. Schmidt et al. による方法により製造することもできる。

一般式 (I) の化合物は、先の項目 3 において与えられる方法 a) および b) により製造することができる。

新規の環状ヘキサデシペプチド（エンニアチン）の製造のための方法3aにおいて、N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ベントフルオロフェニルを式(IIC)の化合物として利用する場合には、この方法は以下に示す反応式により套すことができる。

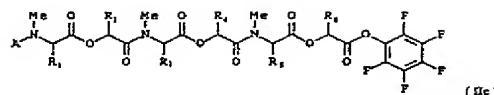


式 (I-1c) は、本発明に従う方法 3a を実行するための出発物質として必要である閉鎖ヘキサデシペチドのカルボキシル活性化誘導体の一般的定義を提供する。この式においては A ならびに R<sub>1</sub> から R<sub>4</sub> までは、本発明に従う式 (I) の置換基の説明に関してそれらの置換基のために好ましいものとして既に記載されているラジカルを表すことが肝ましい。

出発物質として使用される式(I-1c)のカルボキシル活性化ペンタフルオロフェニルエステルは新規のものである。これらは刊行物からの既知の方法により取得することができる(L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 35(1970), p. 3563; L. Kisfaludy et al. J. Org. Chem. 44(1979) pp. 654-655、を参照せよ)。これらの製造法を以下にさらに詳しく記載する。

特表平7-508723 (15)

### 一般式 (I I c)



五

ラジカルAならびにR'からR"までは、以下に記載する意味を有する。の以下に記載の化合物を個々に記載することができる。

Bn: -CH<sub>2</sub>-フениル Z: -CO-O-CH<sub>2</sub>- リジウム Me=メチル RBr=ブロモ

式(1-1c)の化合物は、適切な水素化触媒の存在下において、そして塩基性反応助剤の存在下において、希釈剤を使用して環化させることができます。

本発明に従う方法 3-a を実行するのに適する触媒は常法において用いられる全ての水素化触媒である。使用することが好ましい触媒は、例えば白金、酸化白金、パラジウム、もしくはルテニウムのような貴金属触媒であり、適切である場合にはこれらは例えば炭素、もしくは二酸化シリコンの上らうな適切な支持体上に存在する。

利用することができる塩基性反応助剤は、アミン、特に第三アミンのような適切な酸結合剤、ならびにアルカリ金属化合物およびアルカリ土類金属化合物もある。

挙げることができる例は、リチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウム、およびバリウムの水酸化物、酸化物、および炭酸塩、ならびに他の塩基性化合物であり、それらはトリエチルアミン、トリメチルアミン、トリベンジルアミン、トリイソプロピルアミン、トリブチルアミン、トリベンジルアミン、トリシクロヘキシリルアミン、トリアミルアミン、トリヘキシリルアミン、N,N-ジメチルアニリン、N,N-ジメチルトルイジン、N,N-ジメチルローロアミノビリジン、N-メチルビロリジン、N-メチルビペリジン、N-メチルイミダゾール、N-メチルビロール、N-メチルモルホリン、N-メチルヘキサメチルエニミン、ビリジン、4-ビロリジノビリジン、4-ジメチルアミノビリジン、キノリン、 $\alpha$ -ビコリン、 $\beta$ -ビコリン、イソキノリン、ビリミジン、アクリジン、N,N,N',N'-テトラメチレンジアミン、N,N,N',N'-テトラエチレンジアミン、キノキサリン、N-ブ

ロビルジイソプロビルアミン、N-エチルジイソプロビルアミン、N,N'-ジメチルシクロヘキシルアミン、2,6-ールチジン、2,4-ールチジン、トリエチレンジアミン、ジアザビシクロオクタン(DABCO)、ジアザビシクロノネン(DBN)、もしくはジアザビシクロウンデケン(DBU)の上記のものである。

例えばピリジン、N-メチルイミダゾール、もしくは4-ビロリジン  
ピリジンのようなテロ芳香族化合物を使用することができる。

本発明に従う方法 3-a を実行するのに適する希釈剤は、全ての不活性有機溶媒を含む。

挙げることができる例は、八口炭化水素。特にモトヨウクロロエチル。

テトラクロロエタン、ジクロロプロパン、塩化メチレン、ジクロロブタン、クロロホルム、四塩化炭素、トリクロロエタン、トリクロロエチレン、ベンタクロロエタン、ジフルオロベンゼン、1, 2-ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼン、クロロトルエン、トリクロロベンゼンのようなクロロ炭化水素、メタノール、エタノール、イソブロパノール、ブタノールのようなアルコール、エチルプロピルエーテル、メチル第三ブチルエーテル、n-ブチルエーテル、ジ-n-ブチルエーテル、ジイソブチルエーテル、ジイソアミルエーテル、ジイソプロピルエーテル、アニソール、フェネトール、シクロヘキシルメチルエーテル、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジクロロジエチルエーテルのようなエーテル、ニトロメタン、ニトロエタン、ニトロベンゼン、クロロニトロベンゼン、o-ニトロトルエンのようなニトロ炭化水素、アセトニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリル、ベンゾニトリル、m-クロロベンゾニ

特表平7-508723 (16)

トリルのようなニトリル、ヘプタン、ヘキサン、ノナン、シメン、70℃から190℃までの範囲の沸点内に存在するベンジン分画、シクロヘキサン、メチルシクロヘキサン、石油エーテル、リグロイン、オクタン、ベンゼン、トルエン、キシレンのような脂肪族、環状脂肪族、もしくは芳香族炭化水素、酢酸エチル、酢酸イソブチルのようなエスチル、例えばホルムアミド、N-メチルホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルビロリドンのようなアミド、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトンである。先に記載の溶媒および希釈剤の混合物も適切なものである。

例えばジオキサンのようなエーテル、ならびにアルコールとエーテルとの混合物が好ましい。

方法3aは、水素の存在下における塩基性反応助剤および適切な水素化触媒の存在下において、高希釈条件下における希釈剤中で式(IIC)の化合物を加熱することにより実行する。

反応時間は約4時間から20時間までである。この反応は、+20℃と+200℃との間の温度、好ましくは+70℃と+155℃との間の温度において実行する。この反応は不活性気体雰囲気下において、そして必要な反応温度においてこの混合物を加熱する際の反応条件下において確立されている圧力下において実行することが好ましい。

本発明に従う方法3aを実行するためには、ジオキサン中の式(IIC)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ペントフルオロフェニルの溶液、2の過渡において10時間までにわたり、95℃において定期的に水素

を通しながら、過剰量のジオキサン中の例えはパラジウム/木炭である適切な水素化触媒の等モル量の迅速搅拌懸濁液に対して滴下により添加する。触媒としての溶液は、一般的に0.5から2.5モル、好ましくは1.0から2.0モルの4-ビロリジノビロジン、ならびに0.5から1.0モル、好ましくは2から5モルのアルコール(溶媒を基にする)を含む。

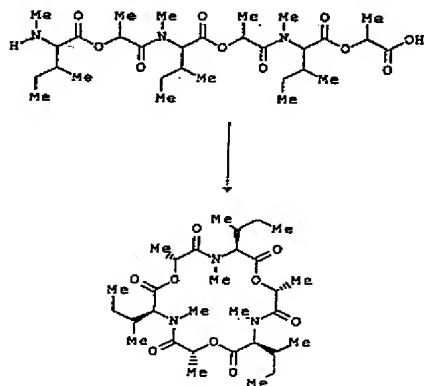
式(IIC)のN-ベンジルオキシカルボニル置換ペントフルオロフェニルエスチルの他には、別のものとして式(IIC)のN-ベンジル、ならびにN-第三級アートキシカルボニル置換ペントフルオロフェニルエスチルも使用することが可能であり、そして後者の化合物は、U.Schmidt(例えは、

[ジテムニン(didemnin] A、B、およびC]、を参照せよ)の方法による2相系において環化させることができる。

反応が完了した際には、この反応混合物を冷却し、全部の反応バッヂを減圧下において濾絞り、そして有機溶媒を使用して抽出し、そしてこの抽出物をそれ自体既知の様式においてさらに精製して行く。得られる産物は、再結晶、減圧下における蒸留による、もしくはカラムクロマトグラフィーによる常法における様式において精製することができる(製造法の実施例も参照せよ)。

最終的には、本発明は、C-およびN-末端を脱保護化させた開鎖ヘキサペプチドが、適切なカップリング試薬の存在下において、そして塩基性反応助剤の存在下において、高希釈条件下における希釈剤中で環化させることができるという驚くべき発見に基づいている。

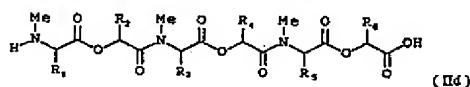
新規の環状ヘキサデシペプチド(エンニアチン)の製造のための方法3bにおいてN-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸を式(IID)の化合物として使用する場合には、この方法を以下に示す反応式により表すことができる。



式(IID)は、本発明に従う方法3bを実行するための出発物質として必要である開鎖ヘキサデシペプチドの一般的定義を提供する。この式において、R<sup>1</sup>からR<sup>6</sup>までは、本発明に従う式(I)の置換基の説明に関してそれらの置換基のために好ましいものとして既に記載されている基を表すことが好ましい。

出発物質として使用される式(IID)のヘキサデシペプチドは、以下に更に詳しく記載する方法により取得することができる。

R<sup>1</sup>からR<sup>6</sup>までの基が以下に示す意味を有する一般式(IID)の以下に示す化合物を、個々に挙げることができる。



X <sup>1</sup>	R <sup>1</sup>	X <sup>2</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-Me
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH		

## 特表平7-508723 (17)

方法3 bを実行するのに適するカップリング試薬は、アミド結合を確立するのに適切な全ての試薬である（例えば、

Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods in Organic Chemistry], Volume 15/2; Bodanszky et al., Peptide Synthesis 2nd ed. (Wiley & Sons, New York 1976) 及び Gross, Meienhofer, The Peptides: Analysis, synthesis, biology (Academic Press, New York 1979)。

、を参照せよ）。以下に示す方法を利用することが好ましく、それらは、アルコール成分としてベンタクロロゴ（Pcp）およびベンタフルオロフェノール（Pfp）、N-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2、3-ジカルボキシアミド（HONB）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、もしくは3-ヒドロキシ-4-オキソ-3、4-ジヒドロ-1、2、3-ベンゾトリアジンを使用する、DCC付加反応によりジクロヘキシカルボジイミド（DCC）のようなカルボジイミドとカップリングさせる、あるいはn-ブロバンホスホン酸無水物を使用する活性エステル法、ならびに塩化ビバロイル、クロロギ酸エチル（EDQ）、およびクロロギ酸イソブチル（IDQ）を使用する、あるいはヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス（ジメチルアミノホスホニウム）（BOP）、塩化ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスホン酸（BOP-CI）のようなホスホニウム試薬でカップリングさせる、あるいはシアノリン酸ジエチル（DEPC）およびアジ化ジフェニルホスホリル（DPPA）のようなホスホン酸エステル試薬もしくはテトラフルオロホウ酸2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1、1、3、

3-テトラメチルウロニウム（TBTU）のようなウロニウム試薬を使用する混合無水物法である。

塩化ビス（2-オキソ-3-オキサゾリジニル）ホスホン酸（BOP-CI）、ヘキサフルオロリン酸ベンゾトリアゾール-1-イル-オキシトリス（ジメチルアミノホスホニウム）（BOP）のようなホスホニウム試薬、ならびにシアノリン酸ジエチル（DEPC）もしくはアジ化ジフェニルホスホリル（DPPA）のようなホスホン酸エステル試薬が好ましい。

方法3 bを実行するために利用する塩基性反応助剤は、方法3 aにおいて記載の第三アミン、特にトリエチルアミン、N,N-ジイソプロピルエチルアミン、もしくはN-メチルモルホリンのようなトリアルキルアミンである。

方法3 bを実行するために利用する希釈剤は、方法3 aにおいて記載のハログラン化炭化水素であり、特に塩素化炭化水素である。

方法3 bは、先に記載のカップリング試薬の内の一つのもの的存在下において、および塩基性反応助剤の存在下において、高希釈条件下での希釈剤中で式(IId)の化合物を化合させ、そしてその混合物を搅拌することにより実行する。反応時間は4時間から72時間である。この反応は、-5°Cと+100°C、好ましくは-5°Cと+50°C、特に好ましくは0°Cから室温までの温度において実行する。この方法は、密閉気圧力下において実行する。

本発明に従う方法3 bを実行するためには、一般的に1.0から3.0モル、好ましくは1.0から1.5モルのカップリング試薬を、式(IId)のN-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸のモル当たりに利用する。

この反応が完了する際には、この反応溶液を、弱アルカリ相と有機相とが分離するまで洗浄し、脱水させ、そして減圧下において濃縮する。得られる産物を、再結晶、減圧下における蒸留、もしくはカラムクロマトグラフィーによる、常法での様式において精製することができる（製造法の実施例も参照せよ）。

本発明に従う方法3 aおよび3 bを使用すると、L-ならびにD-立体配位において作成されるデブシペプチド配列を有する開鎖ヘキサデシペプチドから、出発物質の本来の立体配置を保持したままのシクロヘキサデシペプチド（エンニアチン）を生じる。

出発化合物として用いる本発明に従うデブシペプチドは、それ自体既に知られており、例えばB. F. Gisin

(Helv. Chem. Acta 56(1973) p. 1476)、により記載されるエステル化法を活用するH.-G. Lerchen and H. Kunz (Tetrahedron Lett. 26 (43)(1985) pp. 5257-5260; 28 (17)(1987) pp. 1873-1876)、により記載の方法により製造することができる。

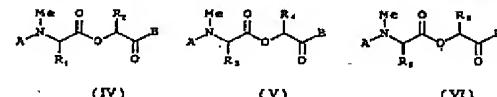
出発物質として用いられるN-メチルアミノ酸および2-ハロカルボン酸誘導体は、幾つかの事例において知られているか（例えば、N-メチルアミノ酸については、R. Beumann et al. J. Chem. Soc. (1950) p. 1346; J.R. McDermott et al. Can. J. Chem. 51(1973) p. 1915; H. T.

urziger et al., Kontakte [触媒] (Merck, Darmstadt) 3(1987) p. 8を、2-ハロカルボン酸誘導体については、S.W. Birnbaum et al. J. Amer. Chem. Soc. 76(1954) p. 6056. C.S. Rondestvedt, Jr. et al. Org. Reactions 11(1960) p. 189 [総説]、を参照せよ）、あるいはそれらはこれらの刊行物において記載されている方法により取得することができる。

出発化合物として利用される本発明に従うデブシペプチド(IId)、(III)、(IV)、(V)、および(VI)を合成するためのカップリング反応のために使用するカップリング試薬は方法3 bにおいて記載の試薬である。

したがって本発明に従う開鎖ヘキサデシペプチド(IId)を、以下に示す従来的段階を採用する方法により取得することができる。

a) 方法9、11、および13による式(IV)から(VI)まで

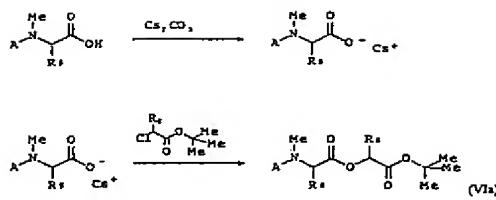


[式中、Aは、例えばベンジルもしくはベンジルオキシカルボニル基のようなN-末端保護基であり、そしてBは、第三級アーボキシ基のようなC-末端保護基である]

のデブシペプチドの合成。

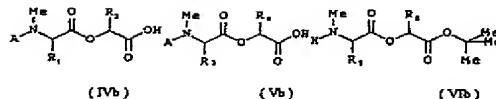
式(VI)の場合においては、これは以下に示す反応式に相当する。

特表平7-508723 (18)

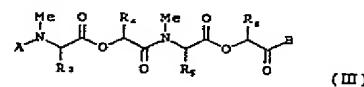


適切である場合には、エナンチオマーとして純粋な、本発明に従う式 (IV)、(V)、および(VI)の化合物を、例えば結晶化のような常法による、カラムクロマトグラフィーによる、あるいは向流分配法によるジアステレオマーの分離法を介して製造することもできる。各個々の事例において至適な方法を決定する必要があるであろうし、そして時としては個々の方法を組み合わせるのが好都合であることもある。

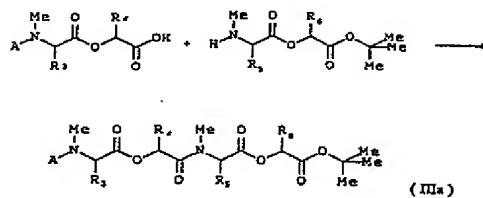
この段階の最後には、例えば触媒的水素化によるもののようにそれ自体既に知られている方法において式 (VIa) の誘導体からN-末端保護基を駆除して式 (VIb) の誘導体を製造すること、あるいは好ましくは加酸分解であるそれ自体既に知られている様式において式 (IV) より (V) の誘導体からC-末端保護基を駆除して誘導体 (IVb) より (Vb) を合成することのいずれかが可能である。



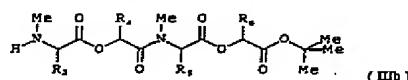
b) 方法7に従う以下に示す反応式による、式



のテトラデブシペプチドの合成。

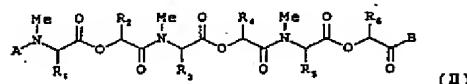


それに続いてN-末端保護基を、例えば先に示されている触媒的水素化により式 (IIa) の誘導体から駆除して、式

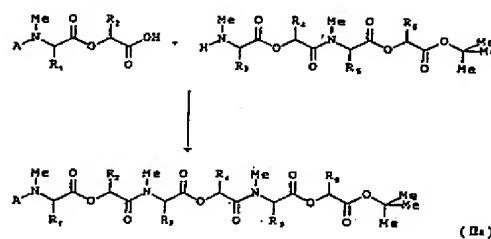


の誘導体を製造することができる。

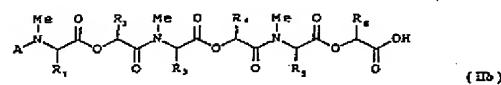
c) 方法5に従う以下に示す反応式による、式



の開鎖ヘキサデブシペプチドの合成。

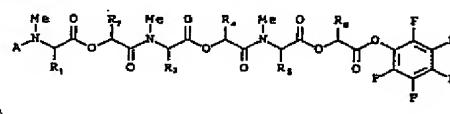


それに続いてC-末端保護基を、例えば先に示されている加酸分解によるそれ自体既に知られている様式において式 (IIa) の誘導体から駆除して、式

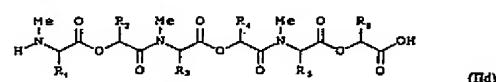


の誘導体を製造することができる。

この段階の最後には、開鎖ヘキサデブシペプチドのカルボキシル活性化誘導体を合成することができ、その例は式



のベンタフルオロフェニルエステルであり、あるいはN-末端保護基を、例えば先に記載される触媒的水素化によるそれ自体既に知られている様式において式 (IIb) の誘導体から駆除して、式



の誘導体を製造する。

これらの産物は、再結晶法、減圧下における蒸留、もしくはカラムクロマトグラフィーによる常法の様式において精製することができる(製造法の実施例も参照せよ)。

濃血種に対して低毒性を有するにもかかわらず先の化合物は、ヒトにおいて、ならびに動物飼育者および生産力のある家畜の家畜飼育中に、繁殖用動物、動物園の動物、研究室用動物、実験用動物、およびベットにおいて生じる病理学的内寄生性生物を駆除するのに適している。この面においては、これらは全ての害虫すなわち発生の個々の段階の害虫に

対して、ならびに耐性種および通常の感受性種に対して活性である。病理学的内寄生性生物を駆除することにより、疾患、死、および作業能率の低下（例えば、食肉、牛乳、羊毛、皮革、卵、蜂蜜などの産生における）を減少させ、その結果より経済的なおよびより簡便な動物飼育を活性化合物の使用により可能にさせることを意図する。病理学的内寄生性生物には、条虫 (*cestodes*)、吸虫 (*trematodes*)、線虫 (*nematodes*)、および鉤頭虫綱 (*Acanthocephala*) があり、特に以下に示すようなものがある。

例えばジフィロボスリウム エスピーピー (*Diphyllobothrium spp.*)、スピロメトラ エスピーピー (*Spirometra spp.*)、スキストケファルス エスピーピー (*Schistosoma spp.*)、リグラ エスピーピー (*Ligula spp.*)、ボスリジウム エスピーピー (*Bothridium spp.*)、ディフロゴノボルス エスピーピー (*Diphilogenoporus spp.*) である擬寡目 (*Pseudophyllidae*) からのもの。

例えばメソケストイデス エスピーピー (*Mesocestoides spp.*)、アノプロケファラ エスピーピー (*Anoplocephala spp.*)、パラノプロケファラ エスピーピー (*Paranoplocephala spp.*)、モニエジア エスピーピー (*Moniezia spp.*)、シサノソムサ エスピーピー (*Thysanosoma spp.*)、シサンエジア エスピーピー (*Thysanotus spp.*)、アビテルリナ エスピーピー (*Avitellina spp.*)、スティレシア エスピーピー (*Stile-*

*esia spp.*)、チットタエニア エスピーピー (*Cittotaenia spp.*)、アンティラ エスピーピー (*Andrya spp.*)、ベルティエラ エスピーピー (*Bertiella spp.*)、タエニア エスピーピー (*Taenia spp.*)、エキノコックス エスピーピー (*Echinococcus spp.*)、ヒダティゲラ エスピーピー (*Hydatigera spp.*)、ダパイネア エスピーピー (*Davainea spp.*)、ライリエティナ エスピーピー (*Raillietina spp.*)、ヒメノレピス エスピーピー (*Hymenolepis spp.*)、エキノコティレ エスピーピー (*Echinocotyle spp.*)、ジオルキス エスピーピー (*Dioctria spp.*)、ジビリディウム エスピーピー (*Dipylidium spp.*)、ジョイエウキシエルラ エスピーピー (*Joyeuxiella spp.*)、ジプロビリディウム エスピーピー (*Diplopolydium spp.*) である円葉目 (*Cyclophyllidae*) からのもの。

例えばギロダクチルス エスピーピー (*Gyrodactylus spp.*)、ダクトロギルス エスピーピー (*Dactylogyrus spp.*)、ボリストーマ エスピーピー (*Polystoma spp.*) である单生亞綱 (*Monogenea*) からのもの。

例えばディプロストムム エスピーピー (*Diplostomum spp.*)、ボスソジプロストムム エスピーピー (*Posthodiplostomum spp.*)、シロストソーマ エスピーピー (*Schistosoma spp.*)、トリコビルハルジア エスピーピー

- (*Trichobilharzia spp.*)、オルニソビルハルジア エスピーピー (*Ornithobilharzia spp.*)、アウストロビルハルジア エスピーピー (*Austrobilharzia spp.*)、ギガントビルハルジア エスピーピー (*Gigantobilharzia spp.*)、レウコクロリディウム エスピーピー (*Leucocloridium spp.*)、ブラキライマ エスピーピー (*Brachylaima spp.*)、エキノストーマ エスピーピー (*Echinostoma spp.*)、エキノバリフィウム エスピーピー (*Echinoparyphium spp.*)、エキノカスマス エスピーピー (*Echinocasmus spp.*)、ヒポデラエウム エスピーピー (*Hypoderma spp.*)、ファスキオラ エスピーピー (*Fasciola spp.*)、ファスキオリデス エスピーピー (*Fascioloides spp.*)、ファスキオロプシス エスピーピー (*Fasciolopsis spp.*)、シクロコエルム エスピーピー (*Cyclocotulum spp.*)、ティフロコエルム エスピーピー (*Typhlocotulum spp.*)、パラムフィストムム エスピーピー (*Paramphistomum spp.*)、カリコフォロン エスピーピー (*Calicophoron spp.*)、コチロフォロン エスピーピー (*Cotylophoron spp.*)、ギガントコチレ エスピーピー (*Gigantocotyle spp.*)、フィスコエディウス エスピーピー (*Fischoederius spp.*)、ガストロシラクス エスピーピー (*Gastrophylacus spp.*)、ノトコティルス エスピーピー (*Notocotylus spp.*)

、カタトロビス エスピーピー (*Catatropis spp.*)、プラギオルキス エスピーピー (*Plagiorchis spp.*)、プロソソゴニムス エスピーピー (*Prosthogonimus spp.*)、ジクロコエリウム エスピーピー (*Dicrocoelium spp.*)、エウリトレーマ エスピーピー (*Eurytrema spp.*)、トログロトレーマ エスピーピー (*Trogotrema spp.*)、バラゴニムス エスピーピー (*Paragonimus spp.*)、コルリクリルム エスピーピー (*Collyriculum spp.*)、ナノフィエトゥス エスピーピー (*Nanophyetus spp.*)、オビスソルキス エスピーピー (*Opisthorchis spp.*)、クロノルキス エスピーピー (*Clonorchis spp.*)、メトルキス エスピーピー (*Metorchis spp.*)、ヘテロフィエス エスピーピー (*Heterophyes spp.*)、メタエゴニスムス エスピーピー (*Metagonimus spp.*) である二生亞綱 (*Digenes*) からのもの。

例えばトリクリス エスピーピー (*Trichuris spp.*)、カピラリア エスピーピー (*Capillaria spp.*)、トリコモソイデス エスピーピー (*Trichomosoides spp.*)、トリキネラ エスピーピー (*Trichinella spp.*) であるエノブルス目 (*Enoploida*) からのもの。

例えばミクロネマ エスピーピー (*Micronema spp.*)、ストロンギロイデス エスピーピー (*Strongyloides spp.*) である杆線虫目 (*Rhabditia*) からのもの。

## 特表平7-508723 (20)

例えばストロニルス エスピーピー (Sironylus spp.)、トリオドントフォルス エスピーピー (Triodonthophorus spp.)、オエソファゴドントゥス エスピーピー (Oesophagodontus spp.)、トリコネマ エスピーピー (Trichonema spp.)、ギアロケファルス エスピーピー (Gyalocephalus spp.)、シリンドロファリンクス エスピーピー (Cylindropharynx spp.)、ポテリオストムム エスピーピー (Poteriostomum spp.)、シクロコケルクス エスピーピー (Cyclococercus spp.)、シリコステファヌス エスピーピー (Cylicostephanus spp.)、オエンファゴストムム エスピーピー (Oesophagostomum spp.)、カベルティア エスピーピー (Chabertia spp.)、ステファンurus エスピーピー (Stephanurus spp.)、アンキロストーマ エスピーピー (Ancylostoma spp.)、ウンキナリア エスピーピー (Uncinaria spp.)、ブノストムム エスピーピー (Bunostomum spp.)、グロボケファルス エスピーピー (Globocephalus spp.)、シンガムス エスピーピー (Syngamus spp.)、シアソストーマ エスピーピー (Cystathostoma spp.)、メタストロンギルス エスピーピー (Metastrongylus spp.)、ディクチオカウルス エスピーピー (Dicyocoelius spp.)、ムエルリウス エスピーピー (Muellerius spp.)、プロトストロンギルス エスピーピー (Protostongylus spp.)

、ネオストロンギルス エスピーピー (Neostrongylus spp.)、シストカカルス エスピーピー (Cystocaulus spp.)、ブネウモストロンギルス エスピーピー (Pneumostrongylus spp.)、スピコカカルス エスピーピー (Spicocaulus spp.)、エラフォストロンギルス エスピーピー (Elaphostrongylus spp.)、パレラフオストロンギルス エスピーピー (Parelaphostrongylus spp.)、クレノソーマ エスピーピー (Crenosoma spp.)、パラクレノソーマ エスピーピー (Paracrenosoma spp.)、アンギオストロンギルス エスピーピー (Angiostrongylus spp.)、アエルロストロンギルス エスピーピー (Aelurostongylus spp.)、フィラロイデス エスピーピー (Filaroides spp.)、パラフィラロイデス エスピーピー (Parafilaroides spp.)、トリコストロンギルス エスピーピー (Trichostrongylus spp.)、ハエモンクス エスピーピー (Haemonchus spp.)、オステルタギア エスピーピー (Ostertagia spp.)、マルシャルラギア エスピーピー (Marsallagia spp.)、コオペリア エスピーピー (Cooperia spp.)、ネマトイデス エスピーピー (Nematooides spp.)、ヒオストロンギルス エスピーピー (Hyostrongylus spp.)、オベリスコイデス エスピーピー (Obeliscoides spp.)、アミドストムム エスピーピー (Amidostomum spp.)、オルルラヌス エスピーピー

ビー (Ollulanus spp.) である円虫目 (Strongylida) からのもの。

例えばオキシウリス エスピーピー (Oxyuris spp.)、エンテロビウス エスピーピー (Enterobius spp.)、パスサルルス エスピーピー (Passalurus spp.)、シファキア エスピーピー (Syphacia spp.)、アスピクリス エスピーピー (Aspiculuris spp.)、ヘテラキス エスピーピー (Heterakis spp.) である綱虫目 (Oxyurida) からのもの。

例えばアスカリス エスピーピー (Ascaris spp.)、トキサスカリス エスピーピー (Toxascaris spp.)、トキソカラ エスピーピー (Toxocara spp.)、パラスカリス エスピーピー (Parascaris spp.)、アリサキス エスピーピー (Arisakis spp.)、アスカリディア エスピーピー (Ascaridia spp.) である回虫目 (Ascaridida) からのもの。

例えばゲナソストーマ エスピーピー (Gnathostoma spp.)、フィソラブテラ エスピーピー (Physaloptera spp.)、セラジア エスピーピー (Thelazia spp.)、ゴンギロネーマ エスピーピー (Gongylonema spp.)、ハブロネーマ エスピーピー (Habronema spp.)、パラブロネーマ エスピーピー (Parabronema spp.)、ドラスチア エスピーピー (Draschia spp.)、ドラクンカルス エスピーピー (Dracunculus spp.) である旋

尾線虫目 (Spiruroidea) からのもの。

例えばステファノフィラリア エスピーピー (Stephanofilaria spp.)、パラフィラリア エスピーピー (Parafilaria spp.)、セタリア エスピーピー (Setaria spp.)、ロア エスピーピー (Loa spp.)、ディロフィラリア エスピーピー (Dirofilaria spp.)、リトモソイデス エスピーピー (Litomosoides spp.)、ブルギア エスピーピー (Brugia spp.)、ウケレリア エスピーピー (Wuchereria spp.)、オンコケルカ エスピーピー (Onchocerca spp.) である糸状虫目 (Filiodae) からのもの。

例えばフィリコルリス エスピーピー (Filicollis spp.)、モニリフォルミス エスピーピー (Moniliformis spp.)、マクラカンソリンクス エスピーピー (Macracanthorhynchus spp.)、プロセゼノルキス エスピーピー (Prostheneorchis spp.) であるギガントリンクス目 (Gigantothrynchida) からのもの。

生能力のある家畜および繁殖用動物には、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ヤギ、ラクダ、水牛、ロバ、ウサギ、ダマジカ、トナカイのような哺乳類、例えばミンク、チンチラ、アライグマのような毛皮育成用動物、例えばニワトリ、ガチョウ、シチメンチョウ、アヒルのような鳥類、マス、コイ、ウナギのような淡水および塩水魚、爬虫類動物、例えばミツバチ、およびカイコのような昆蟲類がある。

研究室用動物および実験用動物には、マウス、ラット、モルモット、

特表平7-508723 (21)

ゴールデンハムスター、イヌ、およびネコがある。

ベットには、イヌ、およびネコがある。

投与は予防的ならびに治療的に実施することができる。

活性化合物は直接的に、あるいは適切な調製物の形態において経皮的、非経口的、経鼻的に、環境療法により、あるいは例えば帯、プレート、バンド、様、耳標識、足バンド、標識用器具のような活性化合物含有性形状商品の助けを借りて投与する。

この活性化合物は、粉末、錠剤、カプセル、ペースト、軟物、顆粒、あるいは経口的に投与することができる溶液、懸濁液、および乳液、あるいはボリ（boli）、薬を添加してある食物、もしくは飲料水の形態において、傾向投与を一例とする経腸投与を行う。経皮的投与は、例えば浸透液、噴霧液、もしくはかけ流し剤（pouring-on）、およびスポット剤（spotting-on）の形態において実施する。非経口的投与は、例えば注射（筋肉内、皮下、静脈内、腹膜内）の形態において、もしくは移植により実施する。

適切な調製物は以下に示すようなものである。

注射可能溶液、経口用溶液、希釈後に経口投与するための濃厚液のような溶液、皮膚上もしくは体腔において使用するための溶液、かけ流し（pour-on）およびスポット（spot-on）剤、ゲル、

経口的もしくは経皮的投与のためおよび注射のための乳液および懸濁液、半固体調製物。

活性化合物が、クリーム状ベース、あるいは水中油形もしくは油中水形乳液状ベース内に取り込まれている剤、

粉末、プレミックス（premixes）、もしくは濃厚液、顆粒、

ペレット、錠剤、ボリ、カプセルのような固体調製物、エアロゾル剤および吸入薬、活性化合物を含む形状商品。

注射可能溶液は静脈内注射、筋肉内注射、および皮下注射により投与する。

注射可能溶液は、活性化合物を適切な溶媒に溶解させ、そして適切である場合には、可溶化剤、酸、塩基、緩衝用塩、酸化防止剤、および保存料のような添加物を添加することにより調製する。この溶液を滅菌滅過処理し、そして封包する。

溶媒としては以下に示すものを挙げることができ、それらは、水、エタノール、ブタノール、ベンジルアルコール、グリセロール、プロピレンギリコール、ポリエチレングリコール、N-メチルピロリドンのようなアルコール、ならびにこれらの混合物である。

適切である場合には、活性化合物を、注射に適する生理学的に容認される植物油もしくは合成油中に溶解することもできる。

可溶化剤としては以下に示すものを挙げることができ、それらは、主要溶媒中における活性化合物の溶解度を増大させる、もしくはその沈殿化を防ぐ溶媒である。この例は、ポリビニルピロリドン、ポリオキシエチル化せたるひまし油、ポリオキシエチル化せたるソルビタンエステルである。

保存料は、ベンジルアルコール、トリクロロブタノール、ローヒドロキシ安息香酸エステル、n-ブタノールである。

経口用溶液は直接投与する。濃厚液はあらかじめ投与濃度にまで希釈した後に経口的に投与する。経口用溶液および濃厚液は注射用溶液の場合において先に記載したように調製するが、これを滅菌条件下において

作業しながら分配することができる。

皮膚上において使用するための溶液は、滴下により、ハケにより、もろ込みにより、浴びせかけることにより、もしくは噴霧することにより塗布する。これらの溶液は、注射可能溶液の場合において先に記載したように調製する。

調製中に濃化剤を添加することが有利であることがある。濃化剤は、ペントナイト、コロイド状シリカ、モノスチアリン酸アルミニウムのような無機性濃化剤、セルロース誘導体、ポリビニルアルコールおよびそのコポリマー、アクリレート、ならびにメタクリレートのような有機性濃化剤である。

ゲルは皮膚に塗布するもしくはハケで塗り付ける、あるいは体内に送り込む。ゲルは、注射可能溶液の場合において記載したように調製した溶液を、クリーム様粘稠度の透明物質が形成されるような量の濃化剤で処理することにより調製する。利用する濃化剤は先に詳しく示した濃化剤である。

かけ流し（pour-on）およびスポット（spot-on）剤は、皮膚の限定された領域にかけ流すもしくは浴びせかけると、この活性化合物が皮膚に浸透して、そして全身的に作用する。

かけ流し（pour-on）およびスポット（spot-on）剤は、活性化合物を、皮膚により耐性が示される適切な溶媒もしくは溶媒混合物中に溶解させる、懸濁させる、もしくは乳化させることにより調製する。適切である場合には着色剤、吸収促進剤、酸化防止剤、光安定化剤、および粘着付与剤のような他の補助剤を添加する。

挙げることができる溶媒は、水、アルカノール、グリコール、ポリエ

チレンギリコール、ポリプロピレンギリコール、グリセロール、ベンジルアルコール、フェニルエタノール、フェノキシエタノールのような芳香族アルコール、酢酸エチル、酢酸ブチル、安息香酸ベンジルのようなエステル、ジプロピレンギリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテルのようなアルキレンギリコールアルキルエーテルのようなエーテル、アセトン、メチルエチルケトンのようなケトン、芳香族および／または脂肪族炭化水素、植物性もしくは合成油、DMF、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、2,2-ジメチル-4-オキシメチレン-1,3-ジオキソランである。

着色剤は動物における使用が許可されている、そして可溶化されているもしくは懸濁されている状態であることができる全ての着色剤である。

吸収促進剤の例は、DMSO、ミリストインソプロピル、ペラゴン酸ジプロピレンギリコール、シリコン油、脂肪酸エステル、トリグリセリド、脂肪アルコールのような接着用油である。

酸化防止剤は、亜硫酸塩、もしくはメタ重亜硫酸カリウムのようなメタ重亜硫酸塩、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、トコフェロールである。

光安定化剤の例は、ノバンチソル酸（novantisolic acid）である。

濃化剤の例は、セルロース誘導体、スター誘導体、ポリアクリレート、アルギン酸エ斯特ル、ゼラチンのような天然のポリマーである。

乳液は、経口的、経皮的、あるいは注射物の形態において投与することができる。

乳液は、油中水形の種類もしくは水中油形の種類のいずれかである。

## 特表平7-508723 (22)

これらは、活性化合物を、疎水性もしくは親水性相のいずれかに溶解させ、そして適切な乳化剤、および適切である場合には着色剤、吸収促進剤、保存料、酸化防止剤、光安定化剤、粘性増加物質のような他の補助剤の助けを借りて、この相をもう一方の相の溶媒とホノジナイスさせることにより調製する。

疎水性相（油）としては以下に記載のものを挙げることができ、それらは、パラフィン油、シリコン油、ゴマ油、アーモンド油、海藻香油のような天然の植物油、カプリル酸／カプリン酸ビグリセリド、鎖長C<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の植物性脂肪酸もしくは他の特異的に選択された天然の脂肪酸とのトリグリセリド混合物、やはりヒドロキシル基、ならびにC<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>脂肪酸のモノーおよびジグリセリドを含むことができる飽和もしくは不飽和脂肪酸の部分的グリセリド混合物のような合成トリグリセリドである。

ステアリン酸エチル、アシピン酸ジーローブチリル、ラウリン酸ヘキシル、ベラルゴン酸ジプロレングリコールのような脂肪酸エチル、鎖長C<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の飽和脂肪アルコールとの中等鎖長の分枝している脂肪酸のエチル、ミスチン酸イソプロピル、バルミチン酸イソプロピル、鎖長C<sub>12</sub>～C<sub>18</sub>の飽和脂肪アルコールとのカプリル酸／カプリン酸エチル、ステアリン酸イソプロピル、オレイン酸オレイル、オレイン酸デシル、オレイン酸エチル、乳酸エチル、アヒル毛づくろい用合成油脂、フルク酸ジブチル、アシピン酸ジイソプロピルのようなワックス状脂肪酸エチル、後者に間連するエチル混合物、など。

イソトリデシルアルコール、2-オクチルドデカノール、セチルステアリルアルコール、オレイルアルコールのような脂肪アルコール。

例えばオレイン酸、およびその混合物のような脂肪酸。

親水性相としては以下に記載するものを挙げることができ、それらは、水、例えばプロピレングリコール、グリセロール、ソルビトールのようなアルコール、およびそれらの混合物である。

乳化剤としては以下に記載するものを挙げることができ、それらは、例えばポリオキシエチル化させた海藻香油、ポリオキシエチル化させたモノオレイン酸ソルビタン、モノステアリン酸ソルビタン、モノステアリン酸グリセロール、ステアリン酸ポリオキシエチル、アルキルフェノールポリグリコールエーテルである非イオン性界面活性剤。

N-ラウリル-β-イミノジプロピオン酸二ナトリウム、もしくはレシチンのような兩電解質性界面活性剤。

ラウリル硫酸ナトリウム、硬脂酸アルコールエーテル、モノジアルキルポリグリコールエーテルのオルトリニン酸エスチルのモノエチノールアミン塩のようなアニオン性界面活性剤。

他の補助剤としては以下に記載するものを挙げることができ、それらは、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、および他のセルロース、ならびにスターーチ糖類、ポリアクリレート、アルジネット、ゼラチン、アラビアゴム、ポリビニルビロドン、ポリビニルアルコール、メチルビニルエーテルと無水マレイン酸とのコポリマー、ポリエレングリコール、ワックス、コロイド状シリカ、あるいは記載の物質の混合物のような、粘性増加用物質および乳液を安定化させる物質である。

懸濁液は、経口的、経皮的、もしくは注射物の形態において投与することができる。これらは、活性化合物を液体賦形剤中に懸滴させることにより調製するが、適切である場合には潤滑剤、着色剤、吸収促進剤、保存料、酸化防止剤、光安定化剤のような更に別の補助剤を添加する。

挙げができる液体賦形剤は、すべての均一な溶媒および溶媒混合物である。

挙げができる潤滑剤（分散剤）は、先に詳しく示した界面活性剤である。

挙げができるこれ以外の補助剤は、先に詳しく示したものである。

半固体調製物は、経口的もしくは経皮的に投与することができる。これらは、それらの粘性の方がより高いことによってのみ先に記載の懸濁液および乳液から識別される。

固体調製物を調製するためには、活性化合物を適切な賦形剤と混合させ、適切である場合には補助剤を添加し、そして量ましい混合物を調製する。

挙げができる賦形剤は、全ての薬剤学的に容認される固体不活性物質である。このようなものとして適するものは無機および有機物質である。無機物質の例は、塩化ナトリウム、炭酸カルシウムのような炭酸塩、炭酸水素塩、酸化アルミニウム、ケイ素、粘土、沈殿しているもしくはコロイド状の二酸化シリコン、およびリン酸塩である。

有機物質の例は、糖、セルロース、乾燥乳、生肉、ゼリアル食品および恒温セラーリル食品のような食品および動物用食品、ならびにスターーチである。

補助剤は既に先に詳しく示されている保存料、酸化防止剤、および着色剤である。

他の適切な補助剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ペントナイトのような潤滑剤（lubricants）

および潤滑剤（glidants）、スターーチ、もしくは交差結合処理を施してあるポリビニルビロドンのような分解剤、例えばスターーチ、ゼラチン、もしくは直鎖状のポリビニルビロドンのような結合剤、ならびに微細結晶セルロースのような乾燥結合剤である。

調製においては、活性化合物は、協力剤との、もしくは病理学的対象生物に対して作用する他の活性化合物との混合物の形態において存在することもできる。このような活性化合物の例は、L-2, 3, 5, 6-テトラヒドロ-6-フェニルイミダゾチアゾール、カルバミン酸ベンズイミダゾール、プラジカンテル、ビランテル、フェバンテルである。

そのまま使用できる種類の調製物は、重量に関して10 ppm～20%の、好みくは重量に関して0.1～10%の濃度の活性化合物を含む。

投与前に精製される調製物は、重量に関して0.5～90%の、好みくは重量に関して5～50%の濃度の活性化合物を含む。

一般的には、有効な結果を得るために、一日当たり、体重のkg当たり、約1から約100mgの活性化合物の量を投与することが有利であることが判明している。

### 製剤の実施例

#### 実施例1

200gの注射用水を窒素ガスで10分間処理する。0.3gのアスコルビン酸および43.2gのグルコースをこの量の水に溶解させ、そしてその後3.55gの0.5M-アルギニン溶液を添加してpHを合わせる。0.15gのエンニアチンAおよび24gの極上純粋エッゲリン脂質（例えばピロイド（Pipoid）E PC）をこの培地中

特表平7-508723 (23)

濃度	315単位	401単位
浸透度	1.24オスモル	1.25オスモル
pH	6.3	6.5

実施例2

200gの注射用水を窒素ガスで10分間処理する。0.3gのアスコルビン酸および43.2gのグルコースをこの量の水に溶解させ、そしてその後3.55gの0.5M-アルギニン溶液を添加してpHを合わせる。0.15gのエンニアチンAおよび30gの極上純粹ダイズマーリン脂質(例えばホスホリボン(Phospholipon)90)をこの培地中に分散させ、そしてこの混合物に窒素処理を施してある水を300gになるまで補足する(活性化合物: リン脂質の比率=1:100)。

この分散液を迅速なミキサー(例えばウルトラーラックス(Ultra-Turrax))を使用して75°Cにおいて30分間、窒素保護下において予備ホモジネートを行う。この予備分散液を5μmフィルターを通して通過する。

この予備分散液を次には、非研磨性高圧ジェットホモジナイザーを使用して、75°C、800バール、および窒素保護下において一時間ホモジナイズさせる。室温に冷ました後、この混合物を脱氷入物通過段階(0.2μm)に供する。この含有量は公称含有量の100%である。

実施例1とは対照的に、この分散液を適切なビンに細包するが、ただし-60°Cにおいて凍結はさせるが、スピントリーフローテーション法もしくはシェル凍結法を使用しない。

この産物を+30°Cおよび0.05ミリバールにおいて7時間乾燥さ

に分散させ、そしてこの混合物に窒素処理を施してある水を300gになるまで補足する(活性化合物: リン脂質の比率=1:160)。

この分散液を迅速なミキサー(例えばウルトラーラックス(Ultra-Turrax))を使用して75°Cにおいて30分間、窒素保護下において予備ホモジネートを行う。この予備分散液を5μmフィルターを通して通過する。

この予備分散液を次には、非研磨性高圧ジェットホモジナイザーを使用して、75°C、800バール、および窒素保護下において一時間ホモジナイズさせる。室温に冷ました後、この混合物を脱氷入物通過段階(0.2μm)に供する。この含有量は公称含有量の100%である。

分散液の内の1.5.3mlの分注を250もしくは50mlのビンに細包し、そして-65°C下(ドライアイス/エタノールの冷却用混合物)においてスピントリーフローテーション法もしくはシェル凍結(shell-freezing)法の助けをかりて凍結させて、薄い産物ケーキを取得する。

この凍結産物を-50°Cに冷却してある凍結乾燥機のシェルフに置き、そして-30°Cおよび0.05ミリバール下において14時間乾燥させる。最終乾燥を30°Cおよび0.001ミリバール下において行う。この凍結乾燥物をグルコース溶液および水を使用して再構成する。

含有量は公称含有量の100%である。

リボソームの特徴

	凍結乾燥前	凍結乾燥後
平均サイズ	49nm	53nm
分散度指数(K2)	0.275	0.379

せ(主要乾燥段階)、そして+30°Cおよび0.001ミリバールにおける最終乾燥段階に供する。

実施例1のリボソーム特性が保持されている。

実施例3

200gの注射用水を窒素ガスで10分間処理する。0.3gのアスコルビン酸および43.2gのグルコースをこの量の水に溶解させ、そしてその後3.55gの0.5M-アルギニン溶液を添加してpHを合わせる。0.24gのエンニアチンAおよび22.6gの極上純粹飽和リン脂質(例えばエピクロン(Epikuron)200SH)および合成DMPG-Naをこの培地中に分散させ、そしてこの混合物に窒素処理を施してある水を300gになるまで補足する(活性化合物: リン脂質の比率=1:100)。

この分散液を迅速なミキサー(例えばウルトラーラックス(Ultra-Turrax))を使用して75°Cにおいて30分間、窒素保護下において予備ホモジネートを行う。この予備分散液を5μmフィルターを通して通過する。

この予備分散液を次には、非研磨性高圧ジェットホモジナイザーを使用して、75°C、800バール、および窒素保護下において一時間ホモジナイズさせる。室温に冷ました後、この混合物を脱氷入物通過段階(0.2μm)に供する。この含有量は公称含有量の100%である。

分散液の内の1.5.3mlの分注を250もしくは50mlのビンに細包し、そして-65°C下(ドライアイス/エタノールの冷却用混合物)においてスピントリーフローテーション法もしくはシェル凍結(shell-freezing)法の助けをかりて凍結させて、

薄い産物ケーキを取得する。

この凍結産物を-50°Cに冷却してある凍結乾燥機のシェルフに置き、そして-30°Cおよび0.05ミリバール下において14時間乾燥させる。その後この産物を、30°Cおよび0.01ミリバールにおける7時間の最終乾燥段階に供する。

この凍結乾燥物をグルコース溶液および水を使用して再構成する。含有量は公称含有量の100%である。

実施例A

インビトロにおけるトリキナラスピラリス(*Trichinella spiralis*)

トリキナラバエ(*Trichina larvae*)をマウスの筋肉から単離し、そして20μg/mlのシソマイシン(sisomycin)および2μg/mlのクロトリマゾール(clotrimazole)を補足してある0.9%のNaClで洗浄する。一回の測定当たりに約20匹のトリキナラの実質的なインキュベーションを、500ml、pH7.2当たりに10gのバクトカシトン(Bacto Casitone)、5gのイースト(イーストエキストラクト)、2.5gのグルコース、0.4gのKH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>、および0.4gのK<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>からなり、10μm/mlのシソマイシンおよび1μm/mlのクロトリマゾールを含む2mlの浴液中において行う。テスト予定の物質の10mgを0.5mlのDMSOに溶解させ、そして最終濃度が100、10、および1μm/mlとなる各量をインキュベーション培地に添加する。この実験は19°Cにおける5日間のインキュベーションの後評価する。

エンニアチンA<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>、およびB<sub>2</sub>は、100μm/mlの濃度におい

て効力を示す。

#### 実施例B

雌のヘテラキス スプモース (*Heterakis spumosa*) の線虫をマウスの結腸および盲腸から単離する。10匹の雌を、トリキニラスピラリスのインビトロテストについて使用した培地の1.5mL中において37°Cで3日間インキュベートする。テスト物質の添加はトリキナテストについて記載したと同様に行う。吸虫活性をテストするためには移動度および卵排泄作用を対照と比較して評価する。

エンニアチンA<sub>1</sub>、B<sub>1</sub>、およびB<sub>2</sub>は、10μM/mLの濃度において作用する。

#### 実施例C

インビトにおける線虫テスト

ハエモンクス コントルトゥス (*Haemonchus contortus*) /ヒツジ

実験的ハエモンクス コントルトゥスを感染させてあるヒツジを、寄生虫の感染初期無症状段階が経過した後に治療を施した。活性化合物は純粋な活性化合物の形態において経口的および/または静脈内に投与した。

効力の程度は、治療の前および後に排泄物とともに抽出される虫の卵を定量的に計測することにより決定する。

治療後に卵排泄作用が完全に停止している場合には、これは虫が発育しなくなっている、もしくはもはや卵を産生しない程度にまで損傷を受けていることを意味する（用量効果）。

テストした活性化合物および有効用量率（用量効果）を以下に記載す

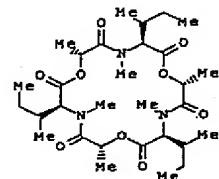
る表から読み取ることができる。

活性化合物 実施例番号	有効用量 (mg/kg)
1	5
2	5
3	5
4	5

#### 製造法の実施例

##### 実施例1

シクロ（N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル）



95°Cという中程度の温度において、5.0mLの無水ジオキサン中の0.99g (1.08ミリモル) のZ-(L-MeIle-D-Lac-D-Pfp) を、1.2mLのエタノールおよび160mg (1.08ミリモル) の4-ビロリジノビリジンを含む5.50mLの無水ジオキサン中の1.5gの10%濃度のバラジウム/木炭の迅速に攪拌させ

ている懸濁液中に一律に6時間の間注入する。この過程中、水素を反応浴液に通す。次にはこの混合物を95°Cにおいて4時間、そして室温において12時間さらに攪拌する。全体の反応バッチを通過し、そして減圧下において濃縮する。無色の油状残渣をクロロホルム中に溶かし、そして5%濃度のケエン酸を使用して2回、NaHCO<sub>3</sub>溶液を使用して2回、そして水を使用して2回洗浄する。この有機相を硫酸ナトリウムを通して脱水させ、そして続いて溶媒を減圧下において留去させる。残存する粗生成物を、トルエン/酢酸エチル (4:1) の溶出液を使用してシリカゲルカラム (シリカ 60-Mercck、粒子サイズ: 0.04から0.063mm) を通すクロマトグラフィーにより精製することができる（純度84%）。この後に製造用のHPLCによる精製を行う。710mg (理論量の36.8%) のシクロ（N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル）を取得する。

融点: 210-212°C

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.87 (t, 9H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>; J = 7.3 Hz); 0.98; 1.44 (2d, 18H, -CH-CH<sub>3</sub>; J = 6.5 Hz); 1.35-1.41 (br, m, 3H, -CH-CH<sub>3</sub>); 2.02-2.04 (br, m, 6H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 3.03 (s, 9H, -N-CH<sub>3</sub>); 4.45 (m, 3H, N-CH-CO); 5.57-5.62 (m, 3H, O-CH-CO) ppm

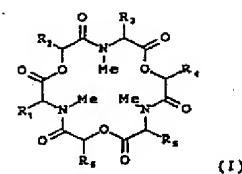
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 10.9; 16.0; 16.6 (-CH<sub>3</sub>); 24.8 (-CH<sub>2</sub>-); 33.3 (-CH<sub>2</sub>-); 33.9 (-N-CH<sub>3</sub>); 61.9 (-N-CH-); 66.4 (-O-CH-); 169.3 (-CO-N-); 169.9 (-CO-O-) ppm

FAB MS m/z (%): 598 (M+H, 12); 597 (37); 541 (42); 524 (14); 182 (100)

以下に示す表1に列挙されている式(I)の化合物を、LDLDLDの立体異性体の形態において類似する方法により製造することができる。

##### 表1

一般式(I)の化合物の例



特表平7-508723 (25)

基团	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	物理常数 <sup>a</sup> - 91	
2	-CH <sub>2</sub> CHMe <sub>2</sub>	+Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Cl	+Me	-CH <sub>2</sub> CHOMe <sub>2</sub>	+Me	16.5; 31.9; 22.8 (CH <sub>3</sub> ); 24.9 (CH <sub>2</sub> ); 33.0 (Me-CH <sub>3</sub> ); 37.4 (CH <sub>2</sub> ); 35.5 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 67.0 (CH <sub>2</sub> ); 109.5 (C=O); 113.5 (CO-O-CO); 170.5 (C=O-CO)	
3	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+Me	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+Me	16.7; 16.4; 21.7; 21.6; 22.3; 22.9; 23.1 (CH <sub>2</sub> ); 24.6; <td>24.9 (CH<sub>2</sub>); 16.4; 31.7; 32.8 (CH<sub>2</sub>); 26.2; 33.7; 34.4; 33.5 (CH<sub>2</sub>); 54.6; 55.3; 56.3 (CH<sub>2</sub>); 61.0; 67.1; 70.3 (CH<sub>2</sub>); 168.8; 169.7 (C=O-CO); 170.7; 170.5 (C=O-CO-O-CO)</td>	24.9 (CH <sub>2</sub> ); 16.4; 31.7; 32.8 (CH <sub>2</sub> ); 26.2; 33.7; 34.4; 33.5 (CH <sub>2</sub> ); 54.6; 55.3; 56.3 (CH <sub>2</sub> ); 61.0; 67.1; 70.3 (CH <sub>2</sub> ); 168.8; 169.7 (C=O-CO); 170.7; 170.5 (C=O-CO-O-CO)
4	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	-CHOMe <sub>2</sub>	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	-CHOMe <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -Ph	-CHOMe <sub>2</sub>	12.6; 15.7; 15.9; 16.2; 15.3 (CH <sub>3</sub> ); 18.3; 18.6; 19.0; 20.0 (CH <sub>3</sub> ); 23.2; 23.6; 23.7; 30.3 (CH <sub>3</sub> ); 31.6; 21.8; 36.8 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 33.8 (CH <sub>2</sub> ); 60.3 (CH <sub>2</sub> ); 60.3; 61.5 (CH <sub>2</sub> ); 74.3; 75.3 (CO-CO); 226.6; 128.4; 129.1 (芳碳); -CH <sub>3</sub> ; 137.7 (芳碳); -CH <sub>2</sub> ; 169.1; 169.2; (CH <sub>2</sub> ); 170.4 (CO-N <sub>2</sub> ); 169.3; 170.3; 170.4 (CO-CO)	
5	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	-CHOMe <sub>2</sub>	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	10.3; 10.8; 11.6; 15.3; 13.8; 14.7; 16.7; 16.8; 18.0; 18.4 (CH <sub>3</sub> ); 24.9; 24.9; 25.0 (CH <sub>2</sub> ); 19.9; 31.2; 34.1; 34.7 (CH <sub>2</sub> ); 11.2; 14.6; 18.6 (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 19.9; 21.1; 21.6; 21.7; 22.1; 22.4; 41.5; 24.9 (CH <sub>2</sub> ); 139.8; 169.1; 169.2; (CO-CO-N <sub>2</sub> ); 170.1; 170.6 (CO-CO)	
6	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	+Me	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	+Me	-CHOMeCH <sub>2</sub> Me	+Me	10.4; 10.9; 13.7; 16.2; 16.3; 17.0; 21.8; 22.9; (CH <sub>2</sub> ); 24.4; 27.1 (CH <sub>2</sub> ); 24.4; 33.2; 34.3; (CH <sub>2</sub> ); 31.0; 32.5; 33.0; (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 16.4; 16.5; 16.6; (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 46.1; 46.8; 57.4; (CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> ); 169.1; 169.3; 169.5; (CO-N <sub>2</sub> ); 170.2; 170.3 (CO-CO)	

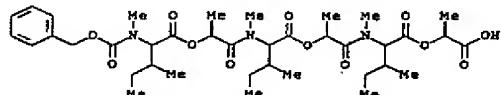
b)  $^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 5)

—L—イソロイシル—D—ラクチル—N—メチル—L—イソロイシル—D—乳酸第三級—ブチルを取得する。

FAB MS m/z (%): 805 (M<sup>+</sup>, 3) : 749 (M<sup>+</sup>-H<sub>2</sub>C=CH-CH<sub>3</sub>, 100) : 732 (9) : 793 (10) : 91 (100)

### 实施例 (I-I-2)

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸



乾燥塩化水素ガスを、0°Cに冷却してある150mlの塩化メチレン中の9.2g(11.2ミリモル)のZ-(L-Me I I e-D-La c-)z-O-<sup>1</sup>Buの溶液中に20分間通す。次にこの混合物を室温において約16時間攪拌し、そして全体の反応バッチを減圧下において蒸発する。7.1g(理論量の82.9%)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸を取得するが、これはさらに精製を伴うことなくさらなる反応を行

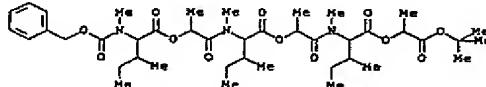
MS m/z (%): 749 (M<sup>+</sup>, 10) : 721 (1) : 693 (2)  
 563 (2.5), 911 (0.2)

1990 (1991) 102 (103)

### 式(II)の出発物質

### 实施例 (II~I)

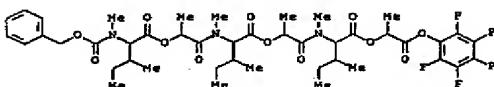
N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸第三級-ブチル



4.7 g (36.3ミリモル) の N,N-ジイソプロピルエチルアミン (Hunig's Base) および 4.6 g (18.1ミリモル) のビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスホニウム塩堿化物 (BOP-CI) を、0°Cにおいて 150 ml の塩化メチレン中の 5.8 g (16.5ミリモル) の Z-L-Met Ile-D-Lac-OH および 7.8 g (16.5ミリモル) の H-(L-Met Ile-D-Lac-c)-O-D-Bu の溶液に対して添加し、そしてこの混合物を 4 時間攪拌する。この反応溶液を水を用いて 2 回膨脹させ、そして有機相を分離し、硫酸ナトリウムを通して脱水させた後に減圧下において濃縮する。残存する粗生成物をトルエン：酢酸メチル (5:1) 溶出液を使用してシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck 社、粒子サイズ: 0.04 から 0.063 mm) に通すクロマトグラフィーにかける。1.0. 3 g (理論値の 77.4%) の N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル

#### 实施例 (I 1 - 3)

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ペントフルオロフェニル



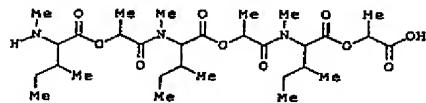
5.0 g (6.67ミリモル) の乙-*(L-Me Ile-D-Lac)*, -OHとともに1.23 g (6.67ミリモル) のペンタフルオロフェノールを、125 ml の無水酢酸エチル中に溶かす(不活性气体雰囲気)。1.38 g (6.67ミリモル) のジシクロヘキシルカルボジイミド (DCC) を0°Cにおいて添加し、そして搅拌をこの温度において4時間继续する。沈殿したジシクロヘキシル尿素を滤過により駆除した後、この滤液を減压下において乾燥物になるまで濃縮させ、そしてその残渣を、トルエン：酢酸エチル (10:1) の溶出液を使用して予め乾燥させてあるシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ: 0.04から0.063 mm) に通すことによるクロマトグラフィーにより

3. 3 g (理論値の 54%) の N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸ベンケフルオロフェニルを無色の油状物として採取する。

FAB MS m/z (%): 915 (M<sup>+</sup>, 2) : 914 (M<sup>+</sup>-H, 4)  
: 859 (9) : 814 (1) : 780 (5) : 91 (100)

## 実施例 (11-4)

N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸



1. 0 g (1.33ミリモル) の Z-(L-MeIle-D-Lac)-OH を、0.15 g の Pd(OH)<sub>2</sub>/木炭 [Pd含有量20%] の存在下において20m1のエタノール中で、水素の取り込みが停止するまで(約2時間)水素化させる。触媒を通過により吸除した後、全体の反応溶液を減圧下において濾絞る。0.81 g (理論値の100%) のN-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-イソロイシル-D-乳酸を取得し、そしてこれをさらに精製を伴わずに粗化させることができる。  
EI MS m/z (%): 615 (M<sup>+</sup>, 3) : 600 (1) : 558 (7) : 472 (8) : 386 (14) : 100 (100)

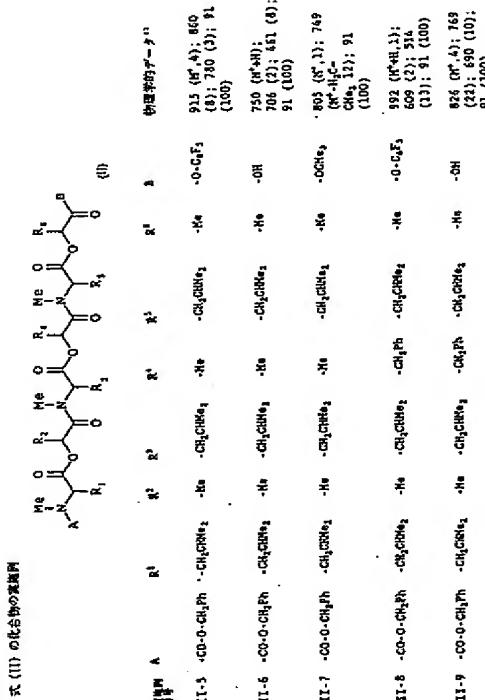
以下に示す表2において列挙されている一般式(I1)の化合物を、LDLD立体異性体の形態において類似する方法により製造することができる。

表2 (略)

番号 A	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	物理化学データ <sup>a</sup>
11-10 -CO-O-CH <sub>2</sub> Ph -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> H	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	815 (M <sup>+</sup> , 4); 325 (He-H <sub>2</sub> O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 869 (16); 807 (7); 913 (14); 91 (100)
11-11 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	911 (M <sup>+</sup> , 6); 913 (He-Ph, 3); 546 (2); 150 (100)
11-12 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	826 (M <sup>+</sup> , 3); 766 (10); 704 (3); 190 (100)
11-13 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	819 (M <sup>+</sup> , 5); 821 (He-Ph, 2); 704 (16); 191 (100)
11-14 -CO-O-CH <sub>2</sub> Ph -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	1036 (M <sup>+</sup> , 4); 489 (11); 539 (0.5); 489 (11); 91 (100)
11-15 -CO-O-CH <sub>2</sub> Ph -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	867 (M <sup>+</sup> , 8); 811 (12); 712 (10); 210 (100)
11-16 -CO-O-CH <sub>2</sub> Ph -CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	923 (M <sup>+</sup> , 1); 868 (8); 851 (6); 91 (100)
11-17 -H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-OH	613 (M <sup>+</sup> , 5); 472 (5); 386 (12); 127 (7); 180 (100)
11-18 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-OH	

表2 (略)

番号 A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	物理化学データ <sup>a</sup>
11-19 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	761 (M <sup>+</sup> , 1); 648 (He-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 545 (5); 130 (100)
11-20 -H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	707 (M <sup>+</sup> , 60); 190 (100)
11-21 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-O-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	750 (M <sup>+</sup> , 4); 860 (1); 740 (3); 91 (100)
11-22 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	770 (M <sup>+</sup> , 1); 717 (He-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 770 (7); 130 (100)
11-23 -CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	796 (M <sup>+</sup> , 2); 795 (He-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 723 (He-CH <sub>2</sub> Ph); 724 (100)
11-24 -R	-CH <sub>2</sub> Ph	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	-He	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> H <sub>2</sub>	703 (M <sup>+</sup> , 2); 632 (He-CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> Me <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> ; 715 (5); 535 (3); 269 (100)
11-25								912 (M <sup>+</sup> , 1); 514 (13); 91 (100)
11-26								609 (2); 514 (13); 91 (100)
11-27								826 (M <sup>+</sup> , 1); 769 (21); 890 (10); 91 (100)

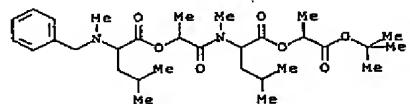


特表平7-508723 (27)

式 (III) の出発物質

実施例 (III-1)

N-ベンジル-N-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチル



このカップリング反応は、実施例 (II-1) の反応処理法に類似した方法を、以下に示す。

12. 4 g (40.3ミリモル) のN-ベンジル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸、

11.0 g (40.3ミリモル) のN-メチル-L-ロイシル-D-乳酸エステル第三級-ブチル、

100 ml の塩化メチレン、

11.5 g (88.7ミリモル) のN,N-ジイソプロピルエチラミン (ヒニッヒの塩基)、

11.3 g (44.3ミリモル) の塩酸ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)-ホスホニウム酸塩化物 (BOP-CI)、

を使用して行う。

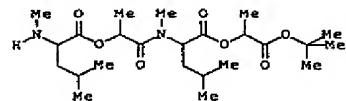
残存する粗生成物を、トルエン：酢酸エチル (20:1) の浴液を用いてシリカゲルカラム (シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ: 0.04から0.063 mm) に通すクロマトグラフィーにかけ

る。21.8 g (理論値の96.0%) のN-ベンジル-N-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得する。

E I MS m/z (%): 562 (M<sup>+</sup>, 3) : 489 (M<sup>+</sup>-OCMe<sub>2</sub>, 7) : 443 (2) : 387 (3) : 344 (1) : 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>Me, 100) : 120 (PhCH<sub>2</sub>-NMe<sub>2</sub>, 31)

実施例 (III-2)

N-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチル



21.8 g (38.7ミリモル) のBn-(L-MeLeu-D-Lac)<sub>2</sub>-O-<sup>14</sup>Buを300 ml のエタノールに溶かし、そして2.2 gのPd(OH)<sub>2</sub>/木炭 [Pd含有量20%] の存在下において水素の取り込みが停止するまで (約2.5時間) 水素化させる。この触媒を濾過により駆除した後、全体の反応浴液を減圧下において濃縮する。

18.3 g (理論値の100%) のN-メチル-L-ロイシル-D-ラクチル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得し、そしてこれをさらに精製を伴うことなくカップリング反応に使用することができます。

E I MS m/z (%): 472 (M<sup>+</sup>, 4) : 457 (1) : 428 (1) : 399 (6) : 100 (HNMe-CH<sub>2</sub>Me, 100)

以下に示す表3において列挙される一般式 (III) の化合物は、LDLD立体異性体の形態において類似する方法により製造することができる。

番号	A	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	物理的データ <sup>a)</sup>	
							m/z	IR
III-3	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Ph	-Me	-O-CH <sub>3</sub>	555 (M <sup>+</sup> , 5); 555 (M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 16); 233 (12); 477 (28); 199 (100)	562 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 449 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 4); 363 (7); 100 (100)
III-4	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-Me	-O-CH <sub>3</sub>	632 (M <sup>+</sup> , 5); 555 (M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 16); 233 (12); 477 (28); 199 (100)	562 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 449 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 4); 363 (7); 100 (100)
III-5	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> EN <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	632 (M <sup>+</sup> , 5); 555 (M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 16); 233 (12); 477 (28); 199 (100)	562 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 449 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 4); 363 (7); 100 (100)
III-6	-H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> Me <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> Ph	-CH <sub>2</sub> EN <sub>3</sub>	-O-CH <sub>3</sub>	632 (M <sup>+</sup> , 5); 555 (M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> , 14); 579 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 16); 233 (12); 477 (28); 199 (100)	562 (M <sup>+</sup> , 2); 518 (2); 449 (M <sup>+</sup> -OCMe <sub>2</sub> , 4); 363 (7); 100 (100)

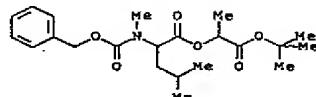
式 (III) の化合物の実験

特表平7-508723 (28)

式 (IV)、(V)、および(VI)の出発物質

実施例 (IV-1)

N-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸  
第三級-ブチル



式 (III) (式番)	R <sup>1</sup>		R <sup>2</sup>		R <sup>3</sup>		物理的データ <sup>a</sup>
	A	B	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>		
III-1	-CH <sub>2</sub> Ph		-He	-O-CH <sub>3</sub>	-He	563 (M <sup>+</sup> , 1); 562 (M <sup>+</sup> , 2); 305 (M <sup>+</sup> -CH <sub>3</sub> , 7); 489 (M <sup>+</sup> -OCH <sub>3</sub> , 6); 190 (100)	
III-2	-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	472 (M <sup>+</sup> , 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)	
III-3	-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	472 (M <sup>+</sup> , 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)	
III-4	-CH <sub>2</sub> Ph	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	-O-CH <sub>2</sub> Ph	-He	472 (M <sup>+</sup> , 1); 359 (11); 273 (6); 100 (100)	

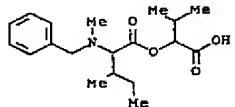
10. 0 g (3.5, 8ミリモル)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチルロイシンを150 mlのメタノールに溶かし、そして15 mlの水、19.5 mlの20%濃度の炭酸セシウム溶液を添加し、この混合物を室温において約1時間攪拌する。その後、各約50 mlの無水ジメチルホルムアミド分注を二度添加し、そしてこの混合物を減圧下において濃縮し、そして高純度下において乾燥させる。セシウム塩を7.5 mlのジメチルホルムアミド中に導入させ、7.0 g (3.5, 8ミリモル)のL-2-クロロ-L-乳酸第三級-ブチルを添加し、そしてこの混合物を室温下において約1.8時間攪拌する。全体の反応溶液を減圧下において濃縮し、油状残渣を塩化メチレン中に溶かし、そしてこの混合物を水を使用して2回洗浄する。その後有機相を分離させ、硫酸ナトリウムを通して脱水させ、そして減圧下において濃縮する。

残存する粗生成物を、トルエン：酢酸エチル(40:1)の浴液を使用して、シリカゲルカラム(シリカゲル 60-Merck社、粒子サイズ：0.04から0.063 mm)に通すクロマトグラフィーにか

ける。14.4 g(理論値の100%)のN-ベンジルオキシカルボニル-N-メチル-L-ロイシル-D-乳酸第三級-ブチルを取得する。  
EI MS m/z (%): 407 (M<sup>+</sup>, 2); 351 (10); 234 (39); 387 (3); 344 (1); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me, 69); 91 (PhCH<sub>2</sub>, 100)

実施例 (V-1)

N-ベンジル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ヒドロキシイソ吉草酸



C-末端加酸分解を、実施例 (II-2) の反応処理法に類似する方法で、以下に示す。

10. 5 g (2.6, 8ミリモル)のN-ベンジル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ヒドロキシイソ吉草酸第三級-ブチル、および250 mlの塩化メチレン、を用いて行う。

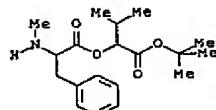
8.5 g(理論値の94.5%)のN-ベンジル-N-メチル-L-イソロイシル-D-ヒドロキシイソ吉草酸を取得し、そしてこれはさらに精製を伴うことなくさらなる反応を行うことができる。

EI MS m/z (%): 335 (M<sup>+</sup>, 1); 278 (19); 190 (PhCH<sub>2</sub>-NMe-CH-CH<sub>2</sub>Me, 100); 91 (P

h<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 84)

実施例 (IV-1)

N-メチル-L-フェニルアラニル-D-ヒドロキシ吉草酸第三級-ブチル



N-末端脱保護化を、実施例 (II-2) の反応処理法に類似する方法により、以下に示す。

10. 0 g (2.3, 5ミリモル)のN-ベンジル-N-メチル-L-フェニルアラニル-D-ヒドロキシイソ吉草酸第三級-ブチル、250 mlのエタノール、および

1.0 gのPd(OH)<sub>2</sub>/木炭[Pd含有量20%]、を用いて行う。

7.5 g(理論値の95.2%)のN-メチル-L-フェニルアラニル-D-ヒドロキシ吉草酸第三級-ブチルを取得し、そしてこれはさらに精製を伴うことなくさらなる反応を行うことができる。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ): 0.80, 0.85 (2d, 6H, 2 × -CH<sub>3</sub>; J = 6.9 Hz); 1.46 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 2.42 (s, 3H, -N-CH<sub>3</sub>); 2.94; 2.97 (2d, 2H, -CH<sub>2</sub>-Phenyl); 3.55 (m, 1H, -O-CH<sub>2</sub>); 4.58 (d, 1H, -N-CH<sub>2</sub>; J = 4.7 Hz); 7.18-7.25 (m, 5H, 苯環の-H) ppm



## 特表平7-508723 (30)

## 国際調査報告

EP 9301436  
SA 74849

国際調査報告	International Application No. PCT/EP 93/01436
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(3)(c) for the following reasons:	
1. <input type="checkbox"/> <b>Claims Not 2</b> because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. <input type="checkbox"/> <b>Claims Not 2</b> because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
3. <input type="checkbox"/> <b>Claims Not 2</b> because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentence of Rule 4.4(c).	
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	
This International Searching Authority found multiple invasions in the international application, as follows:	
1. 2 and 14-17 complete, (3-13) partly (PCT/ISA/206 from 08/11/93)	
4. <input type="checkbox"/> As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
5. <input type="checkbox"/> Additional claims could be neither withdrawn nor justified on additional fee, the Authority did not invite payment of any additional fee.	
6. <input type="checkbox"/> As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
7. <input type="checkbox"/> No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remarks on Patent: <input type="checkbox"/> The additional search fees were accompanied by the applicant's protest. <input type="checkbox"/> No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

This report lists the patent family members relating to the patent documents cited in the internationalized international search report. The numbers are contained in the European Patent Office EPO file. The European Patent Office is in no way liable for their particularity which are merely given for the purpose of information. 03/03/94

Parent document cited in search report	Publish date	Parent family member(s)	Publish date
EP-A-0382173	16-08-90	AU-B- 620689	25-02-92
		AU-A- 4921590	16-08-90
		CA-A- 2009508	07-08-90
		CA-B- 1009500	07-08-90
		JP-A- 3035796	15-02-91
		US-A- 5116615	26-05-92

For more details about this patent, see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/93

国際調査報告 PCT/EP 93/01436		
Information Addendum		
I. KLASSEFIKATION DES ANFÄLLEND-DESCENDINGSTANS UND ANDERE 10-MEMBERED HETEROPEPTIDES AND 10-MEMBERED LACTAM PEPTIDES		
Search for International Patent Applications (PCT) filed since or containing classifications and/or IPC		
Int. Kl. 5 C07K11/02; C07K11/03; A61K37/02; C07C223/06		
Int. Kl. 5 C07K27/18; D07C27/00		
II. RECHENWERTE BERICHTSROUTE		
Bereich unter Prüfungsamt/behörde		
Bereichsparteintrag		
Int. Kl. 5 C07K ; A61K ; C07C ; C07D		
Bereichsparteintrag nicht durch Prüfungsamt gekennzeichnet, jedoch durch die nachstehende Bemerkung mitgeteilt		
Bereichsparteintrag nicht durch Prüfungsamt gekennzeichnet, jedoch durch die nachstehende Bemerkung mitgeteilt		
III. GEMEINSAME VERÖFFENTLICHUNGEN		
Art* Kennzeichnung der Veröffentlichungen*, wenn unterschiedlich von Angabe der Bemerkungs-Tabelle** Seite, Abdruck-Nr.†		
X	ZH. OBESCH. KHIN. Bd. 38, Nr. 6, 1968, Seiten 1229 - 1239 NIKHALEVA, J. J. ET AL. "Relation between structure and biological action in a series of enkephalin B and its analogs" * Seite 1230, Schema 1, Verbindung 12 und alle dazugehörigen Zwischenprodukte"	2-13
Y, P	J. ANTIBIOTICS Ed. 45, Nr. 8, 1992. Seiten 1207 - 1215 TOMODA, H. ET AL. "New cyclodepsipeptides, annatins D, E and F produced by Fusarium sp. FO-1305" in der Anmeldung erwähnt "Diskussion"	1,14-17
* Gemeinsame Veröffentlichungen*: "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." ** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." *** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." **** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." ***** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." ***** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." ***** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist." ***** "Veröffentlichung, die nicht auf dem Gebiet der Technik liegt, aber durch die Prüfungsbehörde erfasst ist, und nicht als separater Veröffentlichung erfasst ist."		
IV. BERICHTSGANG		
Blatt der Abrechnung der untersuchten Einheiten	Abrechnung der untersuchten Einheiten	
03. MAERZ 1994	18-04-1994	
Internationale Rechtsbehelfsstelle	Unterschrift des Rechtsbehelfsleiters/Prüfungsamt	
EUROPAISCHES PATENTAMT	HERMANN R.	

BLAUSCHLAGER VERÖFFENTLICHUNGEN (Vorliegen von Seite 2)		Information Addendum
Art*	Kennzeichnung der Veröffentlichung, welche unterschiedlich von Angabe der Bemerkungs-Tabelle	Seite, Abdruck-Nr.†
Y	EP-A-0 382 173 (MEIJI SEIKA KAISHA LTD.) 16. August 1990 * Seiten 3-5 *	1,14-17
X	HELVETICA CHIMICA ACTA Bd. 46, 1963, Seiten 927 - 935 PLATTNER, P.A. ET AL. "Synthesen in der Desipropiolid-Arei" * S. 929; experimenteller Teil *	3-13
X	HELVETICA CHIMICA ACTA Bd. 46, 1963, Seiten 1715 - 1720 QUILLIET, J. ET AL. "Synthesen in der Desipropiolid-Arei" In der Anmeldung erwähnt * S. 1716; experimenteller Teil *	3-13
X	TETRAHEDRON LETTERS Bd. 2, 1963, Seiten 1529 - 1562 SYCHNIKOV, Y. ET AL. "The synthesis and some properties of Beauvericin" * S. 160 *	3-13
X	AGRIC. BULG. CHEM. Bd. 45, NF 5, 1979, Seiten 1019 - 1033 KADOKA, M. ET AL. "Synthesis of Bassianolide and its two homologs, Enniatide C and Decabassianolide" * Schema I; experimenteller Teil *	3-13
X	CHEM. BER. Bd. 101, 1968, Seiten 1532 - 1539 LOSSE, G. & RAUE, H. "Synthese von Stearofuranen des Enniatins B" * S. 1533; S. 1535 - 1539 *	3-13

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 1992)

国際調査報告	(PCT/EP93/01436)
Feld 1: Name, Name und Anschrift, die sich als nicht erreichbar erweisen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)	
Name und Anschrift desjenigen Personen für Schriftliche Ausprache kein Nachnamen erfordert.	
<p><input type="checkbox"/> Angenommen ist, dass Sie sich auf Urheberrechte beziehen, zu denen Sie durch die Rechtslage nicht verpflichtet ist, nämlich:</p> <p><input type="checkbox"/> Angenommen ist, dass es sich um Urheberrechte unterliegenden Ausstellung handelt, die von vorgezogenen Aufzeichnungen am Antrag entsprechen, doch sonst keine erreichbaren Rechte nicht berücksichtigt werden kann, bestimmt.</p> <p><input type="checkbox"/> Angenommen ist, dass es sich um eindeutig ausreichende Nachschub, der nach einschließlich Seite 2 und 3 der Regel aufzuführen ist.</p>	
Feld 2: Name, Name und Anschrift der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)	
Die erreichbaren Rechteinhaber ist, laut Angabe, daß dieser vorausichtliche Ausstellung weitere Erklärungen enthalten.	
<p>1.2 und 14-17 ganzlich, (3-13) teilweise (PCT/ISA/206 von 08/11/93)</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Da der Anwender alle erforderlichen rechtlichen Rechtsbeschreibungen vorliegen hat, verzerrt sich diese entsprechend. Rechtlich übersteht auf alle rechtmäßigen zur Ausprache der internationalen Ausstellung.</p> <p><input type="checkbox"/> Da auf die vorausichtliche Ausstellung die Rechte über einen Arbeitsergebnisabschluß werden können, der eine einzelne Veröffentlichungsstelle gewährleistet, heißt es die Ihnen bekannte Rechtsbeschreibung nicht zur Zahlung einer Gebühr verpflichtet.</p> <p><input type="checkbox"/> Da der Anwender nur einige der erforderlichen rechtlichen Rechtsbeschreibungen vorliegen hat, verzerrt sich diese entsprechend. Rechtlich übersteht auf alle die Angebote der internationalen Ausstellung, für die Gebühren und Gebühren werden soll, nämlich auf die Ausprache vor.</p> <p><input type="checkbox"/> Der Anwender hat die Erklärungen zum anderen Rechtsbeschreibungen nicht vorliegen, das kann die andere Rechtsbeschreibung nicht vorliegen und das im sich Anpassen und in einem Fall, oder es im Falle der Ausprache vorfall.</p>	
Rechtsbeschreibung nicht vorliegt.	
<input type="checkbox"/> Die vorausichtliche Ausstellung vom Anwender keine Weitergabe gewährt. <input type="checkbox"/> Die Zahlung einer Gebühr erfolgt ohne Weitergabe.	
Feld 3: Name und Anschrift der Erfindung (Fortsetzung von Blatt 1 (10/06/1993))	

国際調査報告	EP 9301436 SA 74849
--------	------------------------

To diesem Antrag sind die Mitglieder der Patentanwaltschaft der im vorausgesetzten Internationalen Rechtsbeschreibung beschriebenen Patentanwaltschaft beigefügt.  
Das Ausfüllen über die Familienmitglieder untersuchen den Stand der Dienst der Europäischen Patentanwaltschaft am  
Dort Angaben dieses vor der Unterschrift und erfolgen einer Gewähr.

03/03/94

Im Rechtsbeschreibung angeführte Patentanwaltschaft	Datum der Vorführschreibung	Mitglied(er) der Patentanwaltschaft	Datum der Vorführschreibung
EP-A-0382173	16-08-90	AU-B- 620689 AU-A- 4921590 CA-A- 2029508 CN-A- 1046940 JP-A- 3035796 US-A- 5116815	20-02-92 16-08-90 07-08-90 14-11-90 15-02-91 26-05-92

Hinweis hier

Für weitere Informationen zu diesem Antrag ist eine Auskunft des Europäischen Patentamtes, Nr. 13/93

## フロントページの続き

(51) Int.Cl. 6 識別記号 執内整理番号  
C 07 C 233/36 7106 - 4H

F 1

(81) 指定国 EP (AT, BE, CH, DE,  
DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M  
C, NL, PT, SE), AU, BR, BY, CA, C  
Z, HU, JP, KR, KZ, NZ, RU, SK, UA  
, US

(72) 発明者 メンケ, ノルベルト  
ドイツ連邦共和国5090レーフエルクーゼン  
3・グランダーミューレ2

(72) 発明者 ミュラー, ハルトビヒ  
ドイツ連邦共和国5620フエルベルト15・シ  
ユタインシュトラーセ15

(72) 発明者 クルカ, ベーター  
ドイツ連邦共和国4010ヒルデン・ケルナー  
シユトラーセ51

(72) 発明者 ハルダー, アヒム  
ドイツ連邦共和国5000ケルン80・ビツコロ  
ミニシュトラーセ398

(72) 発明者 イエシュケ, ベーター  
ドイツ連邦共和国5090レーフエルクーゼ  
ン・ハイマンシュトラーセ38

(72) 発明者 シエルケンベク, ユルゲン  
ドイツ連邦共和国5090レーフエルクーゼ  
ン・アウフデムブルーフ49